



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek  
Hastalarında Podosit Hasar Belirteçlerinin  
Proteinüri ile İlişkisi

**Dr. İskender EKİNCİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu**

**İSTANBUL 2016**





T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek  
Hastalarında Podosit Hasar Belirteçlerinin  
Proteinüri ile İlişkisi

**Dr. İskender EKİNCİ**

(Uzmanlık Tezi)

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu**

**İSTANBUL 2016**

## TEŞEKKÜR

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini bize aktaran tüm hocalarımıza, başta sahip olduğu sınırsız hoşgörü ve engin alçakgönüllülüğü olmak üzere klinisyenliği ile bize çok iyi bir örnek hekim olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Reha Erkoç ve sadece tez yazım aşamasında değil tüm uzmanlık eğitimim süresince bana maddi-manevi her türlü desteğini sürekli çok yakından hissettiren, akademik anlamdaki yoluma yön verirken akademisyen kimliğini klavuz edindiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rumeysa Kazancıoğlu olmak üzere; Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Mahmut Gümüüş, Prof. Dr. Hakan Şentürk, Prof. Dr. Ahmet Danalıoğlu, Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Ali Tüzün İnce, Doç. Dr. Mehmet Ali Çıkrıkçıoğlu, Doç. Dr. Güven Çetin, Doç. Dr. Orhan Kocaman, Doç. Dr. Özcan Karaman, Doç. Dr. Mesut Şeker ve Doç. Dr. Meltem Gürsu'ya bana kattıkları herşey için çok teşekkür ederim.*

*Asistanlık eğitim süresince yardımlarını esirgemeyen ve bana yol gösterici olan yan dal asistan ve uzmanlarımıza; başta Dr. Yusuf Kayar ve Dr Murat Alay olmak üzere, Dr. Birol Baysal, Dr.Mahmut Muzaffer İlhan, Dr. Yelda Deligöz Bildacı, Dr Mukaddes Tozlu ve Dr. Ezgi Çoban'a teşekkür ederim.*

*Bu 4 yıllık eğitim süresince bana çalışma arkadaşlığı eden tüm asistan arkadaşlarıma, başta bir çalışma arkadaşından ziyade samimi dostluklar edindiğim Dr. Mitat Büyükkaba, Dr. Muhammet Tunç, Dr. Ahmet Çınar ve Dr. Jamshid Hamdard olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca beni hep destekleyen, bugünlere gelmemde emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, uzmanlık eğitim hayatım sürecinde uzakta olsalar da varlıklarını her zaman yakından hissettiğim canım aileme;*

*Bugüne kadar birlikte geçirdiğimiz her anımızda varlığını ve desteğini en derinden hissettiğim, sonsuz bir sevgi ile bağlı olduğum, hayatımın her aşamasındaki en büyük destekçim, hayat arkadaşım, canım eşim Esra EKİNCİ'ye,*

*Hayatımıza yeniden anlam katan, en zor zamanlarımızda ufak bir tebessümle bize her şeyi unutturan, sesiyle huzur bulduğumuz canım oğlum Akif Kerem EKİNCİ'ye çok teşekkür ederim.*

**Dr. İskender EKİNCİ**

## OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA PODOSİT HASAR BELİRTEÇLERİNİN PROTEİNÜRİ İLE İLİŞKİSİ

### ÖZET

**Giriş-Amaç:** En sık kalıtsal böbrek hastalığı olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH); tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu, tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu ve anormal ekstraselüler matriks sentezi neticesinde böbrekte çok sayıda kist gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Tubulointerstisyel hastalıklarda böbrekteki hasar ilerleyen süreçlerde glomerullere de yansiyabilir ve glomerul yapısında yer alan podosit hücrelerinde hasar oluşabilir. Biz bu çalışmada ODPBH hastalarında, podosit slit diyafram bölgesinde yer alan proteinlerden olan podocin ve podosit apikal membran bölgesinde yerleşik olan podocalyxin moleküllerinin idrarla atılım düzeylerini ve bunların proteinüri düzeyi ile olan ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya 56 ODPBH hastası ve yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından benzer 28 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcıların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, aile öyküsü, ilaç kullanım bilgileri, ODPBH’de görülen klinik bulgular ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Katılımcılarda tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler çalışıldı ve MDRD formülü ile glomeruler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Spot idrar örneklerinde podocin, podocalyxin ve proteinüri düzeyi çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen ODPBH hastaları hem GFR düzeylerine göre ( $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve  $>60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) hem de hipertansiyon (HT) eşlik edip etmeme durumuna göre değerlendirildi.

**Bulgular:** ODPBH hastalarında kontrol grubuna göre GFR düzeyi daha düşük, kan basıncı ölçümleri, proteinüri, podocin ve podocalyxin düzeyleri daha yüksek saptandı. GFR düzeyine göre iki ODPBH grubu kıyaslandığında  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta kan basıncı ölçümleri, HT görülme sıklığı ve proteinüri düzeyi daha yüksek saptandı. Podocin düzeyi  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruptan ve kontrol grubundan;  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Podocalyxin düzeyi ise sadece  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. HT varlığına göre iki ODPBH grubu kıyaslandığında iki grup arasında proteinüri, podocin ve podocalyxin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. ODPBH hastalarında podocin ve podocalyxin arasında pozitif, podocin ve GFR arasında negatif bir korelasyon saptanırken; podocalyxin ve GFR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Podocin düzeyi hem ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH gruplarında yaş ile negatif yönde korele iken, her iki

grupta da ne podocin ne de podocalyxin düzeyleri ile proteinüri düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** ODPBH hastalarında proteinüri ve podosit hücre hasarı sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir. Podosit hücrelerindeki hasar düzeyi ile proteinüri düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması bu hasta grubunda proteinüri oluşum süreci ve düzeyinin sadece glomerul hasarı veya HT varlığı ile açıklanamayacağını, kist oluşum sürecinde farklı patolojik süreçlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** polikistik böbrek, proteinüri, podosit, podocin, podocalyxin, hipertansiyon



# THE ASSOCIATION BETWEEN PROTEINURIA AND MARKERS OF PODOCYTE INJURY IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

## ABSTRACT

**Introduction-Objective:** Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease that is characterized by the abnormal proliferation of the tubular cells, abnormal fluid secretion in tubular cells, and abnormal extracellular matrix synthesis leading to the development of multiple renal cysts. In tubulo-interstitial diseases, the kidney injury may also involve the glomeruli with progression of the condition, causing injury to the podocytes in the glomeruli. In this controlled study, our aim was to assess and compare the urinary excretion of podocin (a protein found in the slit diaphragm of the podocyte), and podocalyxin (a molecule found in the apical membrane of the podocyte) as well as their association with the level of proteinuria.

**Materials and Methods:** A total of 56 ADPKD patients and 28 age, gender, and BMI matched healthy controls were involved in this study. Demographic data, comorbid conditions, medical family history, use of medications, clinical signs of ADPKD, and blood pressure values were recorded for all patients. Also complete blood count and routine biochemistry tests were done. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using MDRD formula. Podocin, podocalyxin and proteinuria determinations were performed on spot urinary samples. ADPKD patients were assessed with regard to both their GFR levels ( $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vs.  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) and presence/absence of hypertension (HT).

**Results:** As compared to controls ADPKD patients had lower GFR, and higher blood pressure as well as urinary protein, podocin and podocalyxin. When two subgroups of ADPKD patients defined on the basis of GFR were compared, those with a GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> had higher blood pressure, incidence of HT and proteinuria. In those with a GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> podocin was higher as compared to those with a GFR  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and controls, while in those with a GFR  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> podocin was significantly higher than in controls. On the other hand, podocalyxin was only significantly higher in the group with a GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> than in controls. Comparison ADPKD patients with or without the presence of HT showed no significant differences in proteinuria, podocin, and podocalyxin. While there was a positive correlation between podocin and

podocalyxin and a negative correlation between podocin and GFR, podocalyxin had no significant correlation with GFR. Podocin levels in ADPKD patients were negatively correlated with the age in both GFR groups (i.e.  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). However, no significant correlation was established between proteinuria and podocin or podocalyxin in either group.

**Conclusion:** Proteinuria and podocyte injury are more common in ADPKD patients as compared to the general patient. Absence of a significant association between podocyte injury and proteinuria suggests that the development and level of proteinuria in this patient group may not be explained on the basis of glomerular injury or HT alone, and that other pathological processes may also play a role in the occurrence of cysts.

**Key words:** polycystic kidney, proteinuria, podocytes, podocin, podocalyxin, hypertension

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
İNGİLİZCE ÖZET .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ .....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	X
KISALTMALAR .....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI.....	3
2.1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1.1. Genetik.....	3
2.1.1.2. Patogenez.....	4
2.1.1.2.1. Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu.....	6
2.1.1.2.2. Tubulus hücrelerinde aşırı sekresyon.....	6
2.1.1.2.3. Anormal ekstraselüler matriks sentezi.....	6
2.1.1.3. Tanı.....	7
2.1.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.1.1.4.1. Yan ağrısı / Sırt ağrısı.....	9
2.1.1.4.2. Hematüri.....	10
2.1.1.4.3. Üriner sistem infeksiyonları.....	10
2.1.1.4.4. Nefrolitiazis.....	10
2.1.1.4.5. Hipertansiyon.....	10
2.1.1.4.6. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	12
2.1.1.4.7. Karaciğer kistleri.....	12
2.1.1.4.8. Diğer organ kistleri.....	13
2.1.1.4.9. Sol ventrikül hipertrofisi.....	13
2.1.1.4.10. İntrakranial anevrizma.....	13
2.1.1.4.11. Kalp kapak patolojileri.....	13
2.1.1.4.12. Herniler.....	14
2.1.1.4.13. Kolon divertikülleri.....	14

2.1.1.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Tedavi....	14
<b>2.2.PROTEİNÜRİ VE PODOSİT HASARI.....</b>	<b>20</b>
2.2.1. Nefron Yapısı.....	21
2.2.1.1. Glomeruler endotel hücreleri.....	21
2.2.1.2. Glomeruler bazal membran.....	22
2.2.1.3. Podositler.....	23
2.2.1.3.1. Podocin.....	28
2.2.1.3.2. Podocalyxin.....	28
2.2.2. Proteinüri gelişim mekanizmaları.....	29
2.2.2.1. Tubuler proteinüri.....	29
2.2.2.2. Taşma proteinürisi.....	29
2.2.2.3. Glomeruler proteinüri.....	30
2.2.3. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında proteinüri....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	34
3.2. İstatistiksel analiz.....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>

## TABLOLAR LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında semptom ve bulgular.....	9
<b>Tablo 2.2:</b> Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ekstra-renal bulgular .....	9
<b>Tablo 4.1:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunda tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi...	38
<b>Tablo 4.2:</b> ODPB hastalarında klinik bulgulara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi.....	39
<b>Tablo 4.3:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirilmeler.....	39
<b>Tablo 4.4:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunda komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlara ilişkin değerlendirilmeler.....	40
<b>Tablo 4.5:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.	41
<b>Tablo 4.6:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunun proteinüri açısından değerlendirilmesi.....	42
<b>Tablo 4.7:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunun GFR açısından değerlendirilmesi.....	42
<b>Tablo 4.8:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunun podocin düzeyleri açısından değerlendirilmesi .....	43
<b>Tablo 4.9:</b> ODPB hastaları ve kontrol grubunun podocalyxin düzeyleri açısından değerlendirilmesi.....	44
<b>Tablo 4.10:</b> ODPB hastalarında podocin, podocalyxin ve GFR düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	45
<b>Tablo 4.11:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ODPBH hastalık süresi, HT hastalık süresi ve aile öyküsü varlığına ilişkin değerlendirmeler.....	46
<b>Tablo 4.12:</b> ODPB hastalarının (GFR düzeyine göre) nefrolitiazis ve böbrek dışı klinik bulguların görülme sıklığı açısından değerlendirilmesi.....	46
<b>Tablo 4.13:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....	48
<b>Tablo 4.14:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda HT görülme sıklığı ve kullanılan ilaçlara ilişkin değerlendirmeler.....	50
<b>Tablo 4.15:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	52
<b>Tablo 4.16:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda proteinüriye ilişkin değerlendirmeler.....	53

<b>Tablo 4.17:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda podocin düzeylerine ilişkin değerlendirmeler.....	54
<b>Tablo 4.18:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda podocalyxin düzeylerine ilişkin değerlendirmeler.....	55
<b>Tablo 4.19:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine) göre yaş, kan basıncı ölçümleri, BKİ, ODPBH hastalık süresi ve HT hastalık süresi ile podocin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	56
<b>Tablo 4.20:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) yaş, kan basıncı ölçümleri, BKİ, ODPBH hastalık süresi ve HT hastalık süresi ile podocalyxin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	57
<b>Tablo 4.21:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) proteinüri ve podocin ilişkisi.....	59
<b>Tablo 4.22:</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) proteinüri ve podocalyxin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	60
<b>Tablo 4.23:</b> ODPB hastalarının HT varlığına göre değerlendirilmesi.....	61
<b>Tablo 4.24:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) ODPBH hastalık süresine ilişkin değerlendirmeler.....	61
<b>Tablo 4.25:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler.....	62
<b>Tablo 4.26:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) proteinüri düzeyinin değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 4.27:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) GFR düzeyinin değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 4.28:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) podocin düzeyine ilişkin değerlendirmeler.....	64
<b>Tablo 4.29:</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) podocalyxin düzeyine ilişkin değerlendirmeler.....	64

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kistogenez.....	5
Şekil 2.2. ODPB hastalarında RAAS aktivasyonu ve HT gelişimi.....	11
Şekil 2.3. Nefron yapısı.....	21
Şekil 2.4. Glomeruler endotel hücreler ve fenestralar.....	22
Şekil 2.5. Glomeruler bazal membran yapısı.....	22
Şekil 2.6. Podosit aktin iskelet yapısı.....	23
Şekil 2.7. Podosit ayaksı uzantı bölgeleri ve bu bölgelerde bulunan proteinler.....	24
Şekil 2.8. Proteinüri gelişiminde podosit disfonksiyonunun rolü.....	27
Şekil 4.1. Katılımcıların sigara içme durumu.....	37
Şekil 4.2. Katılımcıların kullandığı ilaçlar açısından incelenmesi.....	38
Şekil 4.3. ODPB hastaları ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümleri.....	40
Şekil 4.4. ODPB hastaları ve kontrol grubunda proteinüri düzeyi.....	42
Şekil 4.5. ODPB hastaları ve kontrol grubunda GFR düzeyi.....	43
Şekil 4.6. ODPB hastaları ve kontrol grubunda spot idrar podocin düzeyi.....	44
Şekil 4.7. ODPB hastaları ve kontrol grubunda spot idrar podocalyxin düzeyi.....	45
Şekil 4.8. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümleri.....	48
Şekil 4.9. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda HT görülme sıklığı.....	50
Şekil 4.10. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda proteinüri düzeyi.....	53
Şekil 4.11. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda spot idrar podocin düzeyi.....	54
Şekil 4.12. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda spot idrar podocalyxin düzeyi.....	55
Şekil 4.13. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocin düzeyi ve yaş arasındaki ilişki.....	57
Şekil 4.14. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocalyxin düzeyi ile yaş arasındaki ilişki.....	58
Şekil 4.15. ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocin ve proteinüri arasındaki ilişki.....	59

<b>Şekil 4.16.</b> ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocalyxin ve proteinüri arasındaki ilişki.....	60
<b>Şekil 4.17.</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) ODPBH hastalık süresinin değerlendirilmesi.....	62
<b>Şekil 4.18.</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) GFR düzeyinin değerlendirilmesi.....	63
<b>Şekil 4.19.</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) spot idrar podocin düzeyinin değerlendirilmesi.....	64
<b>Şekil 4.20.</b> ODPB hastalarında (HT varlığına göre) spot idrar podocalyxin düzeyinin değerlendirilmesi.....	65



**KISALTMALAR**

<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokeri
<b>BKI</b>	: Beden kitle indeksi
<b>c-AMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>GBM</b>	: Glomeruler bazal membran
<b>GFR</b>	: Glomeruler filtrasyon hızı
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli kolesterol
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>KKB</b>	: Kalsiyum kanal blokeri
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli kolesterol
<b>mTOR</b>	: Mammalian target of rapamycin
<b>MVP</b>	: Mitral valv prolapsusu
<b>ODPBH</b>	: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
<b>PKD1</b>	: Polycystic kidney disease 1
<b>PKD2</b>	: Polycystic kidney disease 2
<b>PKD3</b>	: Polycystic kidney disease 3
<b>Plt</b>	: Platelet
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
<b>SD</b>	: Slit diyafram
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>WBC</b>	: Lökosit

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) renal tubullerden köken alan kistlerle seyreden genetik bir hastalık olup böbrek dışında başka organlarda da patolojilere sebebiyet verdiği için sistemik bir hastalık olarak kabul edilir (1,2). Hastalık en sık kalıtsal böbrek hastalığı olup, 1/400-1000 sıklıkta görülür ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) %5-10 kadarını oluşturur (1). Hastaların %85-90 kadarından polikistin-1 proteinini kodlayan, polycystic kidney disease 1 (PKD1) genindeki, geriye kalanından da polikistin-2 proteinini kodlayan polycystic kidney disease 2 (PKD2) genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (3).

Glomeruler kapiller duvarın en dışını oluşturan podosit hücreleri glomerul yapısında ve glomeruler filtrasyon bariyerinde önemli görevleri olan hücrelerdir. Podositler üriner boşlukta yüzen hücre gövdesi, hücre gövdesinden çıkan primer çıkıntılar ve bu primer çıkıntıların bölünmesiyle oluşan sayısız ayaklı çıkıntılardan oluşur (4). Bu ayaklı çıkıntılar fonksiyonel olarak özelleşmiş 3 bölge içerir ve bu bölgelerde çok sayıda protein yer alır. Bu proteinlerden herhangi birindeki bir patoloji podosit yapısında ve fonksiyonunda patolojik süreçlere ve bu da proteinüri gelişimine yol açar. Hasar gören podosit hücreleri ya apoptozise uğrar ya glomeruler bazal membrandan (GBM) ayrışır ya da farklı bir fenotipe transdiferansiyasyon olur. Her üç durumda da podositopeni gelişir ve podosit hücresi ya da hücre elemanları idrarla atılır (5-8).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yıllar içinde progressif böbrek fonksiyon kaybına bağlı olarak kronik böbrek yetmezliğine bir gidiş süreci söz konusudur (9). Bu hastalıkta mortaliteden sorumlu olarak temelde kardiyovasküler patolojiler sorumlu tutulmaktadır (10). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında renal ve kardiyovasküler bir risk belirteci olarak kabul edilen proteinüriye sık rastlanmakla birlikte proteinüri düzeyi nadiren nefrotik boyutlara ulaşmaktadır (11). Tubulointerstisyel hastalıklarda tubuler hasar sonucu meydana gelen tubuler obstruksiyonun, normal tubul lümen basıncını ve Bowman kapsülündeki lümen basıncını arttırması, artmış olan bu basıncın podositlere de yansması ve buna ilave olarak glomerüller ile tubüller arasındaki ilişkinin kopması podosit hücre hasarı oluşması için zemin oluşturmaktadır (12-14). Tubulointerstisyel bir hastalık olan ODPBH'nda, hastalık ilerledikçe tubuler hasara glomeruler hasarın da ilave olacağı ve podosit hücrelerinde de hasar oluşacağını öngörmekteyiz.

Biz bu çalışmada ODPBH hastalarında, podosit slit diyafram (SD) bölgesinde yer alan proteinlerden olan podocin ve podosit apikal membran bölgesinde yerleşik olan podocalyxin moleküllerinin idrarla atılım düzeylerini ve bunun proteinüri düzeyi ile olan ilişkisini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Böbreğin kistik hastalıkları medulla ve tüm renal kortekste diffüz bir şekilde yer alan, içi idrar benzeri bir sıvı ile dolu olan, tubulusların herhangi bir yerinden gelişebilen, epitelle kaplı çok sayıda kistlerden oluşan, edinsel ya da kalıtsal olabilen bir hastalık grubudur. Kalıtsal olan kistik böbrek hastalıkları otozomal dominant ya da otozomal resesif olarak kalıtılabilir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır.

#### 2.1.1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

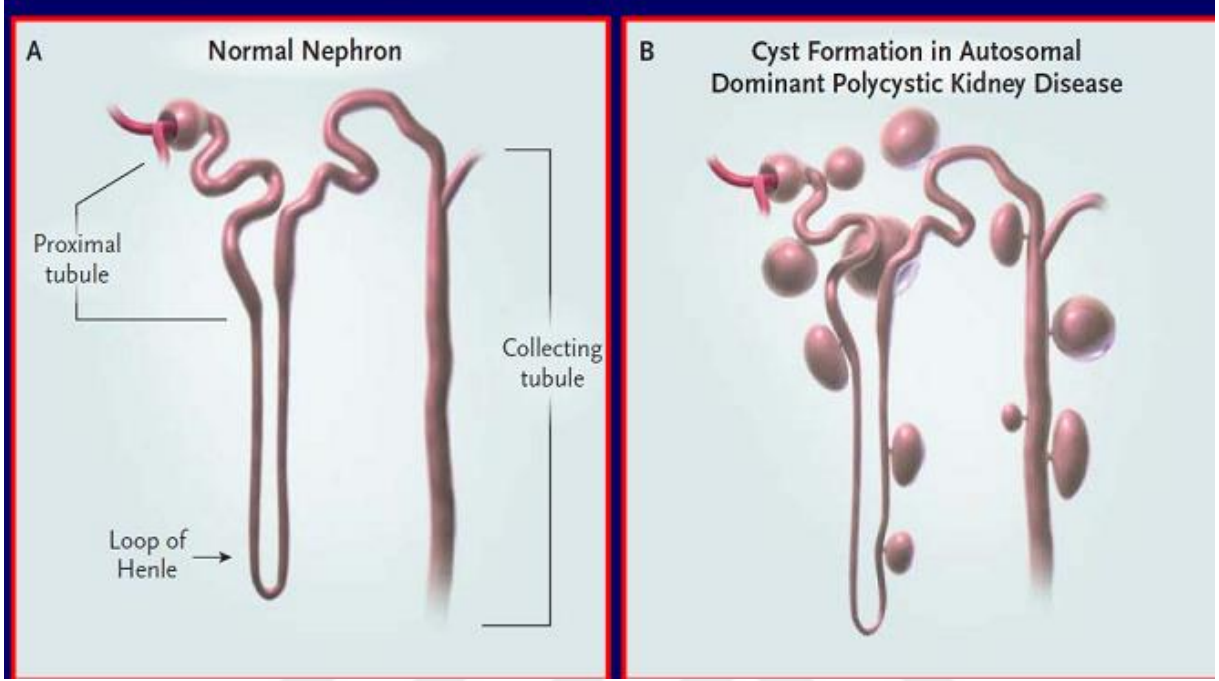
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ilk defa 1957 yılında Dalgaard tarafından otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olarak gösterilmiştir (15). Böbrekler dışında başka organlarda da kistler geliştiğinden ve değişik sistemlere ait başka patolojiler de görülebileceğinden dolayı sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2). Bu hastalığa eskiden “erişkin tipte böbrek hastalığı” denilmekteyken, tanı metodlarının gelişmesi ile çocukluk, bebeklik ve hatta intrauterin hayatta bile görülebilmesi üzerine bu tanımlamanın yerini son zamanlarda hastalığın geçiş şeklinin ifade edildiği “otozomal dominant” almıştır (16). Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen bu hastalık 400-1000 canlı doğumdan birinde görülür ve Amerika’da SDBY’nin %5-10 kadarını oluşturur (1). Tüm dünyada yaklaşık 12,5 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir (17). Ülkemizde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının prevalansı bilinmemekle birlikte 2009 yılında Türk Nefroloji Derneği’nin yayınladığı bir kaynakta, 2008 yılında Türkiye’de hemodiyaliz tedavisi gören 38.604 hastanın %4.7’sinin etiyolojisinin kistik böbrek hastalıkları olduğu ifade edilmiştir (18).

**2.1.1.1. Genetik:** Hastalığın gelişmesinden sorumlu tutulan iki gen tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan PKD1 geni, 16.kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yerleşmiş olup olguların %85-90’ından sorumludur ve polikistin 1 proteinini kodlar. Diğer gen olan PKD2 geni ise 4. kromozomun uzun kolunda (4q21) yer alır, olguların %10-15’inden sorumludur ve polikistin-2 proteinini kodlar (3, 19). Büyük bir plazma proteini olan, hücre membranında yerleşik olan ve 4302 amino asitten oluşan Polikistin 1’in hücre-hücre ve hücre-matriks iletişimde rol aldığı, bazal membran sentezinde ve hücre farklılaşmasında görevi olabileceği düşünülmektedir. Polikistin 1 proteini tubulus epitel hücrelerinde; hücre ile hücre dışı matriks

arasındaki fokal adhezyon kompleksinde, hücreler arası bağlantı noktalarında ve hücrenin lüminal yüzündeki silyumda bulunur. Bu protein sadece böbrek tubulus epitelinde olmayıp safra kanallarında, pankreas kanallarında ve serebral vasküler yapılarda da bulunur. Polikistin 1, birçok protein, karbonhidrat ve lipidi bağlama yeteneği olan ve fosforilasyon yolu ile hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan bir membran reseptörü olup normal epitelyum diferansiyasyonunu kontrol eder ve epitel hücre büyümesini baskılar. PKD1 genindeki mutasyonlar bu etkileşimin bozulmasına ve epitelyum diferansiyasyonunun gerçekleşmemesine veya korunamamasına sebebiyet verir (20-23). Polikistin 2 de benzer şekilde 968 amino asitten oluşan bir plazma proteini olup kalsiyum kanalları ile yapısal bir benzerlik göstermektedir (24). PKD1 ve PKD2 genleri benzer yapıda olmalarına rağmen, PKD2 genindeki mutasyona sekonder gelişen hastalıkta kist gelişimi daha geç bir yaşta olur ve böbrek yetmezliği daha ileri bir yaşta gelişir. Bu konuda yapılan bir çalışmada SDBY tablosunun ortaya çıkma yaşı PKD1 genine bağlı hastalıkta 69, PKD1 genine bağlı gelişen hastalıkta ise 53 olarak saptanmıştır (25). Bazı nadir vakalarda bu iki gen de saptanamamış ve olası bir üçüncü bir genin polycystic kidney disease 3 (PKD3) varlığı öne sürülmüştür fakat bu gen henüz izole edilememiştir (26). Hastalarda farklı genetik mutasyonlara bağlı bu farklılıklar görülmekle birlikte aynı mutasyonu taşıyan bireyler de kendi arasında farklı klinik özellikler taşımaktadır. Bu farklılıklar “iki vuruş hipotezi” ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu hipoteze göre ilk vuruş DNA mutasyonunun olması yani defektif olan PKD geninin ebeveyninden bireye geçişidir. İkinci vuruş ise mutasyonu taşıyan somatik hücrelerde normal allel gen kaybıdır. Kist gelişimi için genetik mutasyon gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Bu mutasyona ilave olarak epitelyum hücrelerinde yer alan fonksiyonel genin de hasara uğraması gerekmektedir. Fonksiyonel gende meydana gelen bu edinsel mutasyonlar sonucunda PKD geninden tamamen yoksun epitelyum hücreleri oluşur ve kistik gelişim için uygun zemin oluşmuş olur. Fonksiyonel alleldeki edinsel mutasyonların ortaya çıkma hızı hastalığın seyrini ve hastalardaki fenotipik farklılıkları belirleyen en önemli faktördür. İkinci vuruş olarak adlandırılan bu durum tamamen tesadüfi bir olay olduğu için, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında nefronların hepsinde değil sadece bir kısmında kistler gelişmektedir. İki vuruş hipotezi ile açıklanmaya çalışılan bu durum hastalar ve aileler arasında ve hatta aynı mutasyonu taşıyan bireyler arasındaki fenotipik farklılıkların temel sebebi olarak kabul edilmektedir (23, 27-29).

**2.1.1.2. Patogenez:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında her iki böbrekte de hem dış yüzeyde hem de kesitlerde, birkaç milimetreden birkaç santimetreye

kadar olan büyüklüklerde, sayılamayacak kadar çok sayıda kist gelişir (Şekil 2.1). Kistlerin ortaya çıkması ile böbrek boyutları bazen tüm batını kaplayacak kadar büyüyebilir. Böbreklerdeki büyüme eşit olmayabilir ve tutulum düzensiz olabilir (30).



**Şekil 2.1.** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kistogenez (Kaynak: Wilson P: N Engl J Med 350: 151-164, 2004)

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kist gelişimi intrauterin dönemde başlar. Kistler nefron boyunca herhangi bir yerden gelişebilir. İki vuruş hipotezinde de açıklanmaya çalışıldığı gibi nefronların sadece %1-5 kadarında kist gelişimi gözlenir. Kistler genelde tek katlı, az diferansiye kolumnar ya da kuboidal epitelle döşeli olup, kist duvarı ince, şeffaf ve tek katlı basit epitelle kaplıdır. Kistler düz kas benzeri hücre demetlerini içeren fibröz bir stroma ile çevrelenmişlerdir. Mikroskopik incelemelerde kistlerin arasında normal böbrek parankim dokusu da yer almaktadır ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı kistik displastik hastalıklardan bu özelliği ile ayırd edilmektedir (30, 31).

Kist sıvısının içeriği kaynaklandığı nefron bölgesine göre değişkenlik gösterir. Proksimal tubulustan köken alan kistlere gradyantlı kist adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, potasyum, klor, hidrojen iyonu, kreatinin ve üre konsantrasyonları serum ile aynıdır. Distal tubulustan köken alan kistlere ise non-gradyantlı kistler adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, klor konsantrasyonları serumdan düşük, potasyum, hidrojen iyon, kreatinin ve üre konsantrasyonları ise serumdan yüksektir (32).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kistlerin gelişimi için 3 mekanizma öne sürülmüştür:

1. Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu
2. Tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu
3. Anormal ekstraselüler matriks sentezi

**2.1.1.2.1. Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu:** Hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki dengenin bozulduğu otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yapılan çalışmalar, kistlerin renal tubuluslardan yerel çıkıntı olarak oluşmaya başladığını ve yaklaşık 2 mm çapa ulaştıklarında tubulden ayrıldıklarını göstermiştir (33). Polikistik böbreklerin hücre kültürlerinde gösterilen aşırı büyüme potansiyelleri ve c-myc, c-fos, c-jun ve c-ras gibi protoonkogenlerin aşırı ekspresyonu kist oluşumu ve genişlemesini kolaylaştıran faktörlerdir. Aynı zamanda bu kistlerin sıvısında biyolojik olarak yeterli düzeyde epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü ve endotelin bulunduğu da gösterilmiştir (34). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında gerek kist epitelinde gerekse normal tubul epitelinde hücre proliferasyonundaki artışın yanında apoptoziste de bir artış meydana gelmektedir. Bu durum normal nefronların da apoptozis ile zamanla kaybedilmesi ve böbrek yetmezliği gelişimi için zemin oluşturmaktadır (35).

**2.1.1.2.2. Tubulus hücrelerinde aşırı sekresyon:** Kist oluşumu için hücre proliferasyonunun yanında sıvı sekresyonu da gereklidir. Kist içeriği, kistlerin oluşmaya başladığı erken dönemlerde ultrafiltrat iken, kistler gelişip tubuluslardan ayrıldıktan sonra ultrafiltratın yerini epitelden lümeneye doğru olan solut ve su sekresyonu alır (32). Kist epiteli ile ilgili hücre kültürü çalışmalarında kist sıvısının, içinde bulundurduğu lipid yapıdaki “kist aktive edici faktör” sayesinde sekresyonu uyarıcı etkisi ortaya konulmuştur. Bu faktör böbrek epitel hücrelerinde siklik adenosin monofosfat (c-AMP) sentezini uyarır, bu uyarı da sıvı sekresyonu ve hücre proliferasyonuna neden olur (37, 38). Son zamanlarda c-AMP'ye bağlı bir klorür kanalı olan, kist epitelinin apikal yüzeyinde varlığı tespit edilen ve klorür sekresyonu sayesinde kist lümeni içine sıvı sekresyonunu ve hücre proliferasyonunu uyarıcı kistik fibröz transmembran reseptörünün (cystic fibrosis transmembrane conductance, CFTR) bu hastalığın patogenezinde rol oynayacağını düşündüren çalışmalar da mevcuttur (39).

**2.1.1.2.3. Anormal ekstraselüler matriks sentezi:** Kist gelişiminin ilerleyen aşamalarında elektron mikroskopu ile yapılan değerlendirmelerde bazal membranın

kalınlaştığı görülmüştür. Bu kalınlaşmaya bağlı olarak laminin, fibronektin ve tip IV kollajen artışı hayvan modelleri ve insan polikistik böbrek hücre kültürlerinde gösterilmiştir (40). Bazal membranda tarif edilen bu bozukluklar, kompliyans bozukluğuna yol açabilir. Kompliyans bozukluğu, diğer organlarda kist oluşumu, intrakraniyal anevrizmalar, kolon divertikülleri, kalp kapak bozuklukları ve herni gelişimi gibi ekstrarenal bozuklukları da açıklar. Ayrıca, bazal membran yapısındaki değişiklik, hücre - matriks etkileşimini bozarak normal hücre proliferasyonuna, adhezyonda, farklılaşmada, morfogenezde ve gen ekspresyonunda bozukluğa yol açarak kist oluşumuna neden olabilir (41). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda polikistin 1 ve polikistin 2'nin renal epitel hücrelerinin primer siliyasında da bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgu polikistinlerin primer renal siliyada önemli fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir (42).

**2.1.1.3. Tanı:** Bu hastalık ailesinde otozomal dominant polikistik böbrek hastalıklı birey olanlarda, bu hastalığı düşündüren klinik bulguları olan bireylerde ve herhangi bir sebeple yapılan görüntüleme yöntemlerinde böbreklerde kist saptanan kişilerde akla gelmelidir. Tanı genelde aile hikayesinin varlığı ve görüntüleme yöntemleri ile konulurken bazen fizik muayene ve laboratuvar bulgularından da faydalanılır. Aile hikayesinin varlığı tanıyı en çok destekleyen durum olmasına rağmen hastaların çoğunun asemptomatik olması sebebiyle sadece %60 hastada saptanır. Fizik muayene bulgusu olarak böbreklerdeki multipl kistlere bağlı olarak böbrek ele gelebilir, karaciğerde meydana gelen kistlere bağlı olarak hepatomegali gelişebilir, kalp kapak patolojilerine bağlı olarak üfürüm duyulabilir ve hastaların çoğunda arteriyel hipertansiyon (HT) saptanabilir. İdrar incelemesinde hafif derecede proteinüri, hematüri ve sıklıkla steril piyüri (üriner enfeksiyon olmaksızın olan piyüri) saptanabilir. Bu hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak ürik asit yüksekliği saptanabilir (17). Böbrek kistleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans ile gösterilebilir. Klinik pratikte daha ucuz olması, çocuklarda ve gebelerde rahatça uygulanabilir olması, uygulanan kişilerin radyasyona maruz kalmaması ve kontrast madde verilmemesi ultrasonografinin öncelikle tercih edilme sebepleridir. Ultrasonografik bulgular değerlendirilirken hastanın yaşı önem taşır çünkü yaş ilerledikçe böbreklerde basit kist gelişme sıklığı artar dolayısıyla küçük yaşlarda ultrasonografi ile saptanan bir böbrek kisti ile ileri yaş bir bireyle saptanan böbrek kistinin anlamı ve tanı değerleri farklıdır. Ultrasonografik inceleme ile tanı konulması için sağlanması gereken kriterler;

- Aile hikayesi pozitif olan 30 yaşın altındaki bir hastada, bir veya iki böbrekte 2 veya daha fazla kist görülmesi

- Aile hikayesi pozitif olan 30 ile 59 yaşları arasında olan bir hastada, her iki böbrekte birden, en azından ikişer kistin görülmesi

- Aile hikayesi pozitif olan 60 yaşın üzerindeki bir hastada, her iki böbrekte birden, en azından dörder kistin görülmesi (43).

Bu tanı kriterleri PKD1 genini taşıyan bireyler için belirlenmiş olup PKD2 genini taşıyan bireylerde hastalığa ait semptom ve bulguların daha ileri bir yaşta ortaya çıkabileceği de akılda tutulmalıdır.

Riskli bireylerde tanının dışlanması için 30 yaşın üzerinde ultrasonografi ile böbreklerde saptanabilir kist bulunmamalıdır. Aile anamnezi olan 18 yaşından küçük bireylerde tek bir böbrekteki tek bir kist bile tanı için değerlidir ve kişi görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir (44).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında şüpheli ultrasonografi bulguları nedeniyle tanı konulamadığında, hemoraji, apse ve taş gibi komplikasyonların geliştiği durumlarda ve olası karsinom riskinin ekarte edilmesinde bilgisayarlı tomografiye başvurulabilir. Benzer şekilde magnetik rezonans ile inceleme de çok pahalı olması sebebi ile sadece gerekli olduğunda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Magnetik rezonans ile 3 mm'den daha küçük kistler saptanabilir, kist volümü ve toplam böbrek volümü hesaplanabilir ve kist dışında kalan böbrek parankim dokusu saptanabilir (45).

Genetik incelemeler çok pahalı ve yapılması zor olması sebebi ile sadece tanı konulamayan ya da tanının kesinleştirilmesi gereken durumlarda tercih edilmelidir. Genetik analiz yöntemlerine, genetik bilgilendirme sonrası başvuran risk altındaki aile bireylerine ve çocuklarına, böbrek verici adaylarına olası mutasyon ekartasyonu açısından başvurulabilir (46).

**2.1.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında klinik seyir aynı aileden olan bireyler arasında bile çok heterojen karakter gösterebilir. Hastalık intrauterin dönemden itibaren var olmasına rağmen çoğu hasta asemptomatik seyredip sıklıkla 3. – 4. dekatlarda semptomatik hale gelir ve yaşla birlikte görülen belirti ve bulguların sıklığı artar. Klinik belirti ve bulgular PKD1 gen mutasyonu olan bireylerde PKD2 gen mutasyonu olan bireylere göre daha erken dönemlerde ortaya çıkar (47).

Hastalığın semptom ve bulguları Tablo 2.1’de, ekstra renal bulguları ise Tablo 2.2’de gösterilmektedir.

**Tablo 2.1.** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında semptom ve bulgular

Yan ağrısı ve sırt ağrısı	Sistolik üfürüm veya klik sesi
Hipertansiyon	Mikroskobik hematüri
Makroskobik hematüri	Piyüri
Renal konsantrasyon bozukluğu	Proteinüri
Palpe edilebilecek kadar büyümüş böbrekler	Nefrolitiazis
Hepatomegali	

**Tablo 2.2.** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ekstra-renal bulgular

Diğer organ kistleri ( <i>Karaciğer, dalak, testis, seminal vesikül, pankreas, over, prostat ve anaknodi membran kistleri</i> )
Sol ventrikül hipertrofisi
Mitral valv prolapsusu
Karın duvarı fitikleri ( <i>Umblikal, inguinal</i> )
İntrakranial anevrizmalar
Kolon divertikülleri
Konjenital hepatik fibroz
İntrakranial arteriyal dolikoektazi
Spontan vertebral veya koroner arter diseksiyonları

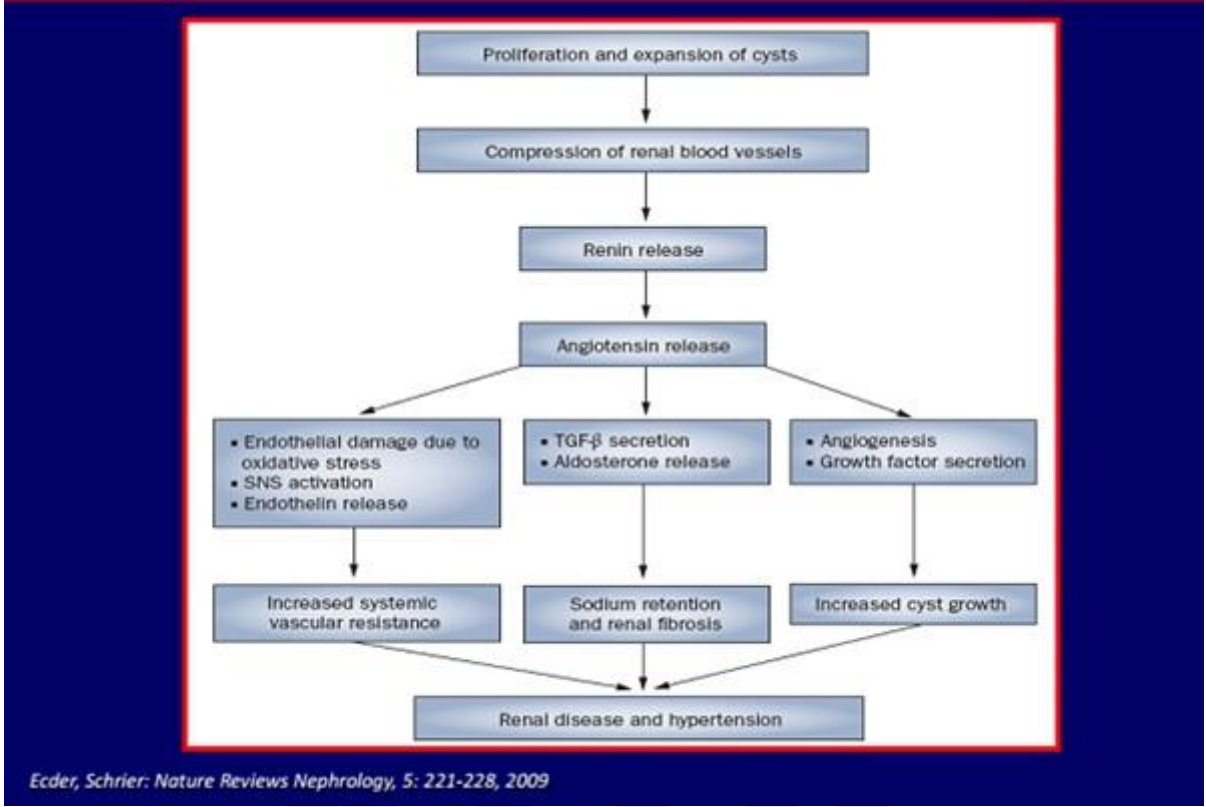
**2.1.1.4.1. Yan ağrısı / Sırt ağrısı:** Hastalığın en sık başvuru şekli, hacim olarak büyüyen böbreklerin böbrek kapsülünü germesine bağlı olarak görülen kronik ve künt karakterdeki yan ağrısıdır. Hastaların yaklaşık %60’ında görülür. Bunun dışında ani olarak meydana gelen ağrı durumlarında ise kist içine hemoraji, kist rüptürü, kist enfeksiyonu veya renal kolik akla gelmelidir (48).

**2.1.1.4.2. Hematüri:** Hematüri mikroskobik veya makroskobik ve ağrılı veya ağrısız olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında üriner kanala kist rüptürüne bağlı olarak görülür. Makroskobik hematüri atakları genelde istirahatle 2-7 gün içinde geriler. Böbrek boyutlarının büyümesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu düzeyinin artmasına paralel olarak kist rüptürüne bağlı hematüri ataklarının görülme sıklığında da artış görülür (49). Bunun dışında böbrek taşlarına bağlı olarak da hematüri görülebilir. Sık tekrarlayan hematüri atakları SDBY'ye gidiş sürecini hızlandırabilir (50).

**2.1.1.4.3. Üriner sistem infeksiyonları:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kadınlarda %60-70 oranında, erkeklerde ise %20 oranında üriner sistem infeksiyonlarına rastlanır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında en sık üriner sistem infeksiyonu sistit olup, kist infeksiyonları ve piyelonefrit de görülebilir. Kist infeksiyonu ve piyelonefriti birbirinden ayırd etmek çok zordur. Hem kist infeksiyonunda hem de piyelonefritte ateş ve yan ağrısı varken, kist infeksiyonunda klinik sinsi başlangıçlı iken piyelonefritte klinik başlangıcı daha şiddetli, kist infeksiyonunda kültürde genelde herhangi bir patojen üremezken piyelonefritte ise genelde bir patojenin ürettiği görülür (51).

**2.1.1.4.4. Nefrolitiazis:** Hastaların yaklaşık 5'te birinde üriner sistem taşlarına rastlanır. Bu taşlar genelde kalsiyum oksalat ve ürik asit taşlarıdır. Kistlerin toplayıcı sisteme bası yapması ve bunun yol açtığı idrar stazının taş gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hipositatüri, hiperoksalüri ve hiperüriseminin de böbrek taşı gelişiminde rol oynadığı ifade edilmektedir (52, 53).

**2.1.1.4.5. Hipertansiyon:** Hastalığın sık bir komplikasyonu olup genellikle böbrek yetmezliği ortaya çıkmadan gelişmiş olur. Henüz böbrek yetmezliği gelişmemiş olgularda %50-70 oranında, böbrek yetmezliği gelişen olguların ise neredeyse tamamında HT geliştiği görülmüştür (10, 16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu sıklık %72.6 olarak saptanmıştır (54). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında HT gelişim mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Böbreklerdeki kist miktarı ve böbrek hacminin artışı ile beraber HT görülme sıklığında artış görülür. Böbrek kistleri intrarenal vasküler yapılara bası yaparak iskemiye sebep olur, iskemi de renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna yol açarak HT gelişimini kolaylaştırır (10, 55). Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu sodyum retansiyonuna yol açar. Sodyum retansiyonu ise sempatik sistem aktivitesini arttırarak HT gelişimine yardımcı olur (Şekil 2.2) (56).



**Şekil 2.2.** ODPB hastalarında RAAS aktivasyonu ve HT gelişimi

Loghman-Adham ve ark. (57) çalışmasında ODPB hastalarında böbreklerdeki kist ve dilate tubuluslarda renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin II tip 1 reseptörü ve anjiyotensin II peptidinin bulunduğu gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ise genç ve normotansif olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyi, ailenin sağlıklı olan diğer bireyelerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (58). Bu çalışma RAAS'nin HT gelişmemiş evrelerde de uyarılmış olduğunu göstermektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının nefrektomi materyallerinde yapılan incelemelerde RAAS'nin kronik bir şekilde uyarıldığını düşündürecek şekilde, jukstraglomeruler aparatta artmış sayıda renin granülü olduğu ve renin taşıyan hücrelerde anormal bir dağılım olduğu görülmüştür (55).

Hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer durumlar arasında nitrik oksit sentezinde azalma ve endotelin sisteminde aktivasyon yer almaktadır. Bir çalışmaya göre böbrek fonksiyonları normal olan hem normotansif hem de hipertansif ODPB hastalarında endotel disfonksiyonu geliştiği ve karotis intima-media kalınlığında artış geliştiği gösterilmiştir (59). Bu çalışma ODPB hastalarında aterosklerozun da erken dönemlerden itibaren geliştiğini göstermiştir.

Gabow ve arkadaşları hipertansif olan ODPB hastalarında böbrek yetmezliğinin normotansif olan hastalara göre daha hızlı geliştiğini bildirmişlerdir. Hipertansif hastalarda ortalama serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dl'i geçmesi ortalama 47 yaşında gerçekleşirken, bu yaş ortalaması normotansif hastalarda 66 olarak hesaplanmıştır (60).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında görülen RAAS aktivite artışı HT'ye yol açmanın yanında kist büyümesini de hızlandırır. Anjiotensin-2'nin proksimal tubulus epitel hücreleri için büyüme faktörü olduğu bilinmektedir (61). Ayrıca anjiotensin-2, transforming büyüme faktörü-beta salınmasına ve ekstraselüler matriks birikimine yol açarak böbrekte fibrozis gelişimine katkı sağlar (62). Kistlerin büyümesi ile yapısal bozukluğun giderek artması, HT'nin ciddiyetinin daha da artmasına, anjiotensin-2'nin daha da artarak bir kısır döngü ile kistlerin daha da büyümesine yol açar (10).

**2.1.1.4.6. Kronik böbrek yetmezliği:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yıllar içinde progressif bir şekilde böbrek fonksiyon kaybı görülürken genelde 4. dekata kadar böbrek yetmezliği gelişmez. Elli yaşına kadar hastaların yaklaşık dörtte birinde, 60 yaşında ise yaklaşık yarısında SDBY gelişir (9). Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş hızını arttıran durumlar; erkek cinsiyette olmak, 30 yaşından önce tanı konulması, genetik mutasyonun PKD1 geninde olması, siyah ırktan olmak, 35 yaşından önce HT gelişmesi, sık makroskobik hematüri atakları ve üriner sistem infeksiyonu geçirmek, >1 gram/gün proteinüri olması, hiperlipidemi, kadın hastalarda gebelik sayısının 3-4'ten fazla olmasıdır (63).

**2.1.1.4.7. Karaciğer kistleri:** Otozomal dominan polikistik böbrek hastalığındaki en sık ekstra-renal bulgudur. Çocukluk çağında nadir görülen karaciğer kistlerinin sıklığı yaş ve böbrek kist hacminin artmasıyla artış gösterir. CRİSP çalışmasında karaciğer kisti sıklığı 15-24 yaş arası grupta %58, 25-34 yaş grubunda %85 ve 35-46 yaş grubunda ise %94 oranında saptanmıştır (64). Bu kistler safra kanallarının ve peribilier glandların anormal aşırı çoğalması ve dilatasyonundan kaynaklanır. Hepatik kist bazal epitel hücrelerinde östrojen reseptörleri eksprese edilir. Östrojen, hepatic kist kaynaklı hücre proliferasyonunu aktive eder. Östrojen tedavisi alan hastalarda ve gebelik sayısı artan kadınlarda karaciğer kist sayısının artma nedeni bu mekanizmadır (65,66). Karaciğer kist büyümesi aynı zamanda kist içine sekrete edilen büyüme faktörleri ve sitokinlerce de aktive olur (67,68).

Karaciğer kistleri aynı yaştaki erkeklere göre kadınlarda daha sık görülür. Kadınlarda kist boyutu daha büyük, kist sayısı daha fazla ve hepatomegali daha sıktır (69). Karaciğer kistleri sayısı artsa ve boyutu büyüse de genellikle asemptomatik seyreder ve karaciğer fonksiyon

bozukluğu yapmaz (70). Kistin kitle etkisine bağlı dispne, erken doyma, gastro özofageal reflü ve mekanik bel ağrısı veya kistle ilişkili durumlara bağlı olarak kist infeksiyonu, kist rüptürü, kist torsiyonu, kist basısına bağlı tıkaçıcı sarılık, portal hipertansiyon ve Budd-Chiari Sendromu görülebilir (69, 71). Bilgisayarlı tomografi ile tetkik edilen ODPB hastalarında hastaların yaklaşık %40'ında ana safra kanalında hafif dilatasyon görülmüş ve bunun bazen tekrarlayıcı kolanjit ataklarına neden olduğu bildirilmiştir (72).

**2.1.1.4.8. Diğer organ kistleri:** Böbrekler ve karaciğer dışında kist görülebilen diğer yerler pankreas, testisler, seminal veziküller, prostat, dalak ve araknoid membranlardır. Bu kistler genellikle selim karakterlidir ve önemli sorunlara yol açmaz (17). Seminal vezikül kistleri erkek hastaların %40'ında görülür ve nadiren infertiliteye neden olur. Bu hastalardaki infertilitenin bir diğer nedeni de defektif sperm motilitesidir. Pankreatik kistler genellikle asemptomatik olup nadiren tekrarlayan pankreatit yapabilir ve çok nadiren de intraduktal papiller müsinöz tümör ve karsinomla ilişkili olarak değerlendirilir. Araknoid membran kistleri de genelde asemptomatik seyrederek ama subdural hematoma riskini artırır (69).

**2.1.1.4.9. Sol ventrikül hipertrofisi:** Sol ventrikül hipertrofisi ODPBH'de sık görülen, kan basıncı yüksekliği ile korelasyon gösteren bir durum olup kötü prognozu gösterir (73). Çalışmalarda HT ile sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş olup normotansif hastalarda da sol ventrikül hipertrofisi geliştiği görülmüştür (74, 75).

**2.1.1.4.10. İntrakranial anevrizma:** İntrakranial anevrizma ODPBH'de aile öyküsü olanlarda %16, aile öyküsü olmayanlarda ise %6 oranında görülür. Genellikle asemptomatik olup nadiren lokal basıya bağlı olarak nöbet ya da kranial sinir felçlerine sebep olabilir. Rüptür riski birçok faktöre bağlı olarak değişmekte olup bu hastalardaki ortalama rüptür yaşı (39) genel popülasyondan (51) daha düşüktür. İntrakranial anevrizması olan hastaların çoğunun böbrek fonksiyonları normal iken, rüptür olan vakaların %29'u normotansiftir. Rutin tarama önerilmeyen bu durum hastada veya ailesinde geçirilmiş intrakranial anevrizma rüptürü öyküsü olduğunda, hastada subaraknoid kanama öyküsü olduğunda, majör elektif bir cerrahi işlem öncesinde veya hasta yüksek risk grubunda olduğunda (pilot gibi) kranial magnetik rezonans ile taraması önerilmektedir (76-78).

**2.1.1.4.11. Kalp kapak patolojileri:** Mitral valv prolapsusu (MVP) %25 oranıyla en sık görülen kalp kapak patolojisidir. Mitral yetmezlik, triküspid prolapsusu ve triküspit yetmezliği normal popülasyona göre daha sık görülür. Aorta kökünün genişlemesine bağlı aort yetmezliği de rapor edilmiştir. Bu patolojiler nadiren kapak replasmanı gerektirir (79).

Yüz dokuz polikistik böbrek hastasının dahil edildiği bir çalışmada MVP hasta grupta %26, hastaların etkilenmeyen diğer aile bireylerinde %14, kontrol grubunda ise %10 olarak saptanmıştır. Klinik olarak anlamlı kabul edilen mitral yetmezlik her üç grupta sırasıyla %13, %4 ve %3; aort yetersizliği sırasıyla %8, %4 ve %3; triküspit yetersizliği ise sırasıyla %4, %6 ve %7 oranında hesaplanmıştır (80).

**2.1.1.4.12. Herniler:** Karın duvarı fıtıkları otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında normal populasyondan daha sıktır. Fıtık oluşumu her yaşta ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız gelişebildiği için sadece hacimleri artmış böbreklere bağlı artmış batın içi basınç artışı ile açıklanamaz (81).

**2.1.1.4.13. Kolon divertikülleri:** Kolon divertikülleri ODPBH'de normal populasyondan daha sıktır. Özellikle hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda ve transplantlı polikistik böbrek hastalarında sıktır (17). Bununla birlikte bazı çalışmalarda kolon divertiküllerinin ODPBH'de kontrol grubuna göre daha sık olmadığı tespit edilmiştir (82, 83).

#### **2.1.1.5: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığında Tedavi**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında büyüyen kistlerin böbrek kapsülünü germesine bağlı olarak görülen ağrıların tedavisinde ilk seçenek olarak böbrek fonksiyonlarını etkilemeyen asetaminofen tercih edilmelidir. Böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileme özelliğinde olan non-steroid anti enflamatuar ilaçlar tercih edilmemelidir. Kistler ileri derecede büyüdüğünde ve analjezik tedavilerle ağrı kontrol altına alınamadığında kistlere cerrahi işlem olarak perkütan veya laparoskopik kist dekompresyonu yapılabilir. Kistlerin boşaltılması sonrasında tekrar kist içine sıvı birikimini önlemek için, aspirasyon sonrası, kist içine alkol gibi sklerozan bir madde enjekte edilebilir (84).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hematüri genellikle kist rüptürü, böbrek taşı veya kist infeksiyonuna sekonder olarak görülse de hematüri geliştiğinde etyoloji aydınlatılmalıdır. Hematüri tedavisinde bol sıvı alınması, aşırı egzersizden kaçınılması ve yatak istirahati genellikle yeterlidir. Böbrek fonksiyonlarında ani ve hızlı bozulma, idrar miktarında görülen azalma durumlarında böbrek taşına bağlı obstrüksiyon akla gelmelidir. Böbrek taşı oluşma riskinin yüksek olması nedeniyle hastalara, günlük en az 2 litre idrar çıkaracak kadar bol miktarda sıvı alması önerilmektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında üriner sistem infeksiyon görülme riski ve sıklığı artmıştır. Üriner infeksiyon varlığında tedavide hem lipofilik komponenti olup

kist içine penetre olabilen hem de mikroorganizmaya etki edebilen antibiyotikler tercih edilmelidir. Penisilinler ve aminoglikozidler kist duvarına ve kist içine penetre olmadıkları için tercih edilmemelidir. Siprofloksasin, norfloksasin, klindamisin, eritromisin ve trimetoprim-sulfometoksazol lipofilik komponenti olup tercih edilebilen antibiyotiklerdendir. Tedaviye dirençli kistlerde parenteral antibiyoterapi veya cerrahi drenaj gerekebilir (85, 86).

Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar c-AMP'nin hücre proliferasyonu ve transepitelyal sıvı salgılanmasını düzenleyerek kist oluşumu ve kist büyümesine yol açtığını göstermiştir (87). Su alımının artırılmasıyla plazma düzeyi düşen vazopressin, kistlerin epitelial hücrelerinde c-AMP düzeyini azaltarak kist gelişimini önlemiş olur. Barash ve ark. (88) bir çalışmada kısa süreli ve uzun süreli su alımı ile idrar c-AMP düzeyi ve idrar osmolalite düzeyleri arasındaki ilişkiyi ODPB hastalarını sağlıklı bireylerle kıyaslayarak araştırmışlardır. Kısa süreli su alımı ile her iki grupta da idrar c-AMP düzeyi ve idrar osmolalitesi düşmüştür. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında uzun süreli su alımı sonrasında idrar hacminde anlamlı bir artış ve idrar osmolalitesinde anlamlı bir düşüş gözlenmesine rağmen idrarla atılan günlük c-AMP düzeyindeki düşüş anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (88). Higashihara ve ark. (89) GFR düzeyi 50 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan 35 ODPB hastasında su alımını arttırmanın etkilerini araştırmışlardır. Hastalar sıvı alımı konusunda tamamen serbest bırakılmış olan ve günlük 50 ml/kg/gün şeklinde sıvı alacak olan iki gruba ayrılmıştır. Toplam böbrek hacmindeki artış yüksek miktarda su alan grupta daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Glomeruler filtrasyon hızı düşüşleri her iki grupta da benzer olarak saptanmıştır. Katılımcı sayısının azlığı ve yeterince doğru bir randomizasyon yapılmamış olması sebebiyle bu konuda, bu çalışma temelli bir yorum yapmak çok doğru olmayacaktır (89). Genel bir klinik yaklaşım olarak polikistik böbrek hastalarında günlük en az 2 litre idrar çıkaracak kadar sıvı alması önerilmektedir.

Polikistik böbrek hastalarında intrakranial anevrizma açısından rutin tarama gerekmemektedir. Anevrizma çapı 1 cm'nin üzerinde olduğunda rüptür riski artar ve profilaktik cerrahi işlem önerilir. Cerrahi işlem gerekmeyen 1 cm'den küçük anevrizmaların takibi ise 3-5 yılda bir MR-anjiyografi ile yapılır. Yüksek tansiyon anevrizma rüptür riskini arttırdığı ve tansiyonun düşürülmesi rüptür riskini azalttığı için, anevrizması olan polikistik böbrek hastalarında tansiyon daha sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir (90-92).

Polikistik böbrek hastalığı olan kadınlar gebe kalabilir fakat gebeliğin başarılı bir şekilde devam etmesi böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Gebe polikistik böbrek hastalarında

HT, proteinüri ve böbrek yetersizliği varlığında fetomaternal komplikasyon riski artar. Preeklampsi, HT kontrolünde kötüleşme ve böbrek fonksiyonlarında bozulma oluşabilir. Gebe kalmak isteyen polikistik böbrek hastası bir kadına bebeğinde de bu hastalığın %50 oranında görülebileceği ve her bir gebeliğin kendi böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği bilgisi verilmelidir (93).

Polikistik böbrek hastalığında mortaliteden sorumlu temel patoloji kardiyovasküler patolojilerdir. Kardiyovasküler patolojilerin en temel nedeni de HT'dir. Polikistik böbrek hastalığında HT varlığında böbrek fonksiyon kaybı çok daha hızlı geliştiği için, bu hastalarda tansiyonun kontrol edilmesi için çok daha agresif davranılmalıdır. Hipertansiyon gelişim mekanizmasının temelinde RAAS aktivasyonunun olması sebebiyle tedavide ilk seçenek olarak anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmelidir. Bu ilaçlarla tubulus hücre proliferasyonunu arttırarak kistlerin oluşmasını ve gelişmesini hızlandıran anjiotensin II de inhibe olduğu için böbreklerdeki kist gelişimi de bir miktar yavaşlatılmış olur. ACE inhibitörleri aynı zamanda HT'ye bağlı olarak oluşan sol ventrikül hipertrofisinde de gerilemeler sağlayabilir (10).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında RAAS'nin ne kadar aktif olduğunu gösteren bir çalışmaya bakıldığında, HT'si olan ama böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan ODPB hastalarındaki plazma renin aktivitesinin, esansiyel HT'si olan hastaların plazma renin aktivitesinden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış olduğu görülmektedir. Yine aynı çalışmada ODPB hastalarına ACE inhibitörü verilmesi ile kontrol grubuna göre renal vasküler dirençte daha fazla azalma ve renal plazma akımında daha fazla artış görüldüğü bildirilmiştir (94). Bu hastalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanımı intraglomeruler basıncı düşürür, renal vazokonstrüksiyonu azaltır, proteinüriyi azaltır ve TGF-beta düzeyini azaltarak fibrozis düzeyini azaltır (95). Schrier ve ark. (96), çalışmalarında ACE inhibitörü kullananlarda ve arteriyal kan basıncı daha düşük olan hastalarda böbrek hastalığı progresyonunun yavaşladığını gözlemlemişlerdir.

Schrier ve ark. (97) sıkı kan basıncı kontrolünün standart kan basıncı kontrolüne kıyasla (120/80 mmHg'ya kıyasla 135-140/85-90 mmHg) ve enalapril kullanımında amlodipin kullanımına kıyasla sol ventrikül kitle indeksinde daha büyük bir düşüş sağladığını raporlamışlardır. Fakat böbrek yetmezliğinin gelişmesi noktasında daha düşük kan basıncı kontrolü sağlanması veya amlodipin yerine enalapril tercih edilmesi durumlarında arada anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Halt Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT-PKD) çalışması 1018 HT gelişmiş olan ODPBH hastasının dahil edildiği ve bu hastalarda sıkı kan basıncı kontrolünün ve RAAS blokajının potansiyel etkilerinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmanın bir kolunda GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan 558 hasta olup bu hastalar sıkı kan basıncı hedeflenen ya da standart kan basıncı hedeflenen şeklinde ve lizinopril + telmisartan ya da lizinopril + plasebo kullanımı şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu grupta sıkı kan basıncı hedeflenen grupta özellikle büyük hacimli böbreğe sahip genç erkeklerde total böbrek hacmindeki artışın daha düşük olduğu (%38 ile %44,2) gözlenmiştir. Sıkı kan basıncı hedeflenen gruptaki GFR düşüşü kısa vadede daha yüksek olmasına rağmen uzun vadede iki grup arasında bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Sıkı kan basıncı hedeflenen grupta sol ventrikül kitle indeksindeki gerileme ve proteinürideki azalma daha belirgin olmuştur. Glomeruler filtrasyon hızı, sol ventrikül kitle indeksi ve renal kan akımındaki azalma ile renal vasküler dirençteki artış lizinopril + telmisartan ve lizinopril + plasebo kullanan gruplarda benzer bulunmuştur. Çalışmanın diğer kolunda ise GFR düzeyi 20-50 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan 486 ODPBH hastası yer almakta olup bu gruptaki hastalar da lizinopril + telmisartan ve lizinopril + plasebo kullanan şekilde iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir ve tümünde hedef kan basıncı olarak 120-130 / 70-80 mmHg olarak belirlenmiştir. Ölüm oranı, SDBY gelişme oranı, GFR düşüş miktarı ve hiperkalemi epizodları açısından iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunda HT kontrolünde ACE inhibitörü kullanımının yeterli olduğu ve ACE inhibitörüne ARB ilave etmenin ek bir fayda sağlamayacağı bildirilmiştir (98). ACE inhibitörü kullanımındaki riskler büyümüş kistler nedeniyle zaten risk altında olan renal kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişmesi muhtemel renal iskemi, hiperkalemi, geri dönüşümlü böbrek yetmezliği, öksürük ve anjioödemdir. Bu ilaçların gebelikte kontrendike olduğu akılda tutulmalıdır (95).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında idrarda konsantrasyon defekti söz konusu olup bu hastalar genelde poliüriktir. Hayvan modellerinde de bu konsantrasyon defekti gösterilmiş olup bu defekte bir kompensasyon mekanizması olarak toplayıcı kanallarda suyun permeabilitesini sağlayan aquaporin 2 kanallarında upregulasyon olduğu bildirilmiştir(99). Diüretik kullanımı esnasında hipovolemi riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Ecdar ve ark. (100) bir çalışmalarında ODPB hastalarını ACE inhibitörü almaksızın sadece diüretik alan ve diüretik almaksızın sadece ACE inhibitörü alan şeklinde iki gruba ayırmış ve hastaları takip etmişlerdir. Diüretik kullanan grupta böbrek fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu gözlenmiş ve diüretik kullanımı noktasında ihtiyatlı davranılması önerilmiştir. Patch ve ark. (101), ODPB hastalarında diüretik veya RAAS blokleri

kullanılanlardaki mortalitenin kalsiyum kanal blokeri (KKB) ya da beta bloker kullanan hastalardakinden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında beta-blokerler serum kreatinin düzeyi ileri derecede yüksek olan, eşzamanlı kardiyak hastalığı olan veya RAAS blokerlerinde karşı intolerans gelişen hastalarda kullanılabilir. Hafif de olsa RAAS blokajı yaptıklarından kalsiyum kanal blokerlerinden daha etkili oldukları kabul edilir. Kalsiyum kanal blokerleri, RAAS blokerleri ve beta blokerlere rağmen HT kontrol altına alınamadığında tercih edilmelidir. Diüretikler RAAS blokerleri ile kombine şekilde kullanılmalıdır ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kombinasyon tedavisi ile böbrek fonksiyon bozukluğu riski daha yüksek olduğu için böbrek fonksiyonları açısından yakın takip edilmelidir (102). Mevcut veriler ışığında diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinden sonra, kontrendike olmadığı sürece, antihipertansif ajan olarak ilk tercih her zaman ACE inhibitörü olmalıdır (102).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında SDBY gelişmesi durumunda tedavi seçenekleri olarak hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek nakli düşünülebilir. İleri derecede hepatomegalisi olan ve böbreği ileri derecede büyümüş olan, abdominal duvar hernileri ve divertikülleri olan hastalarda periton diyalizi önerilmemektedir (103). Cerrahi işlem yapılmasında ve sonrasında immunsupresif tedavi almasında herhangi bir kontrendike durum olmayan hastalara böbrek nakli yapılabilir. Nakil öncesi nefrektomi sadece tekrar eden ciddi böbrek infeksiyonu veya kist rüptürüne bağlı tekrarlayan masif hematüri atakları olan bireylerde düşünülmelidir. Transplantasyon adayları hastalar aynı zamanda nakil öncesinde divertikül açısından da taranmalı ve eğer divertikül saptanırsa kolektomi yapılması açısından değerlendirilmelidir (104, 105).

Dislipidemi kronik böbrek hastalıklarında progresyon için bir risk faktörü olan ve sık rastlanan bir durumdur. Statinlerin bazı böbrek hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozis indüklenmesi, mesengial hücreler ve monositlerce kemokin ve sitokin salınımının inhibisyonu ve mesengial hücrelerce salgılanan matris komponentlerinin inhibisyonu gibi birçok etkisi vardır (106). Lovastatin'in ratlarda kistik hastalıkların ciddiyetini azalttığı böbrek volümü, kistlerdeki volüm dansitesi ve serum üre nitrojen düzeyi aracılığıyla gösterilmiştir (107). Kolesterol düzeyleri normal olan 10 normotansif ODPBH hastasının dahil edildiği ve statinlerin kısa vadeli kullanımlarının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada 4 haftalık simvastatin kullanımı ile GFR düzeyinde ve efektif böbrek kan akımında artış olduğu gözlenmiştir (108). Statinlerin renoprotektif

etkilerinin hücre proliferasyonunun azalması ile sonuçlanan statin ilişkili G proteinlerinin inhibisyonu aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (109). Yakın zamanda yapılan, çocuk yaştaki 110 ODPB hastasının dahil edildiği bir çalışmada tüm hastalara lizinopril verilmiş ve hastalar pravastatin alan ya da plasebo alan diye iki gruba ayrılarak değerlendirilmiş. Total böbrek hacminde %20'den daha fazla artış görülen hasta sayısının statin alan gruptan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu (%23 ile %31) görülmüştür. Aynı çalışmada sol ventrikül kitle indeksindeki değişiklik (%25 ile %38) ve mikroalbuminüri görülme sıklığındaki değişiklik (%47 ile %39) anlamlı bir farklılık göstermemiştir (110).

Epidermal büyüme faktör reseptörü ekspresyonu kistik renal ve hepatobilier epitel hücrelerinde artmıştır. Epidermal büyüme faktör reseptörü tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmaların birinde ratlarda ve farelerde hastalık progresyonunu azalttığı gösterilmişken diğer bir rat çalışmasında ise hastalık üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (111, 112).

Mammalian target of rapamycin (mTOR) katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan, PI3K ilişkili kinaz ailesinin bir üyesi olan bir serin/treonin bir kinazdır. Temel fonksiyonları hücre hipertrofisi, hücre bölünmesi ve hücrelerin yaşamda kalışlarını desteklemektir. Wahl ve ark. (113) ratlarda mTOR yolağının rapamisin ile inhibisyonunun ODPBH progresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Tao ve ark. (114) sirolimus'un ratlarda kistik ve non-kistik tubullerde proliferasyonu azalttığı, böbreğin hacimce büyümesini ve sitogenezisi inhibe ettiği ve böbrek fonksiyon kaybı gelişimini önlediğini ve bununla paralel olarak hastalık progresyonunun belirgin bir şekilde yavaşladığını göstermişlerdir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında mTOR inhibisyonunun hastalık progresyonu üzerindeki etkisinin incelendiği SIRENA çalışmasında sirolimus ile geleneksel tedavi metodları karşılaştırılmış ve sirolimus grubunda böbrek hacmi artış düzeyinin geleneksel tedavi grubuna göre daha düşük olduğu, kist volümünün sirolimus grubunda sabit kaldığı ama geleneksel tedavi grubunda artmaya devam ettiği, parankim volümünün ise sirolimus grubunda arttığı ama geleneksel tedavi grubunda sabit kaldığı gözlenmiştir. Özetle sirolimus'un kist gelişimini durdurduğu ve böbrek parankim hacmini arttırdığı söylenebilir fakat ortalama böbrek hacmi ve GFR üzerinde kayda değer bir faydasının olmadığı, albuminüri ve proteinüri düzeyinin sirolimus tedavisi süresince arttığı görülmüştür (115).

Klirensi en az 70 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan, 18-40 yaş aralığındaki 100 ODPB hastası ile yapılmış olan SUISSE çalışmasında sirolimus'un böbrek hacim artışını durdurup

durdurmadığı araştırılmış ve bu noktada başarısız olduğu kanaatine varılmıştır. Sirolimus tedavisi alan ve geleneksel tedavi alan şeklinde iki grup olarak değerlendirilen katılımcıların 18 aylık takipleri sonucunda iki grubun böbrekteki total hacim artışının benzer olduğu, idrarla albumin atılım oranının sirolimus grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (116).

Walz ve ark. (117) 2 yıl boyunca takip ettikleri 433 ODPBH hastasında mTOR inhibitörlerinden olan everolimus'un böbrek hacmi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Plaseboya kıyasla everolimus'un total böbrek hacim artışını yavaşlattığı ama renal fonksiyon kaybındaki progresyonu azaltmadığı bildirilmiştir. Güncel yaklaşımda ODPBH tedavisinde mTOR inhibitörleri önerilmemektedir.

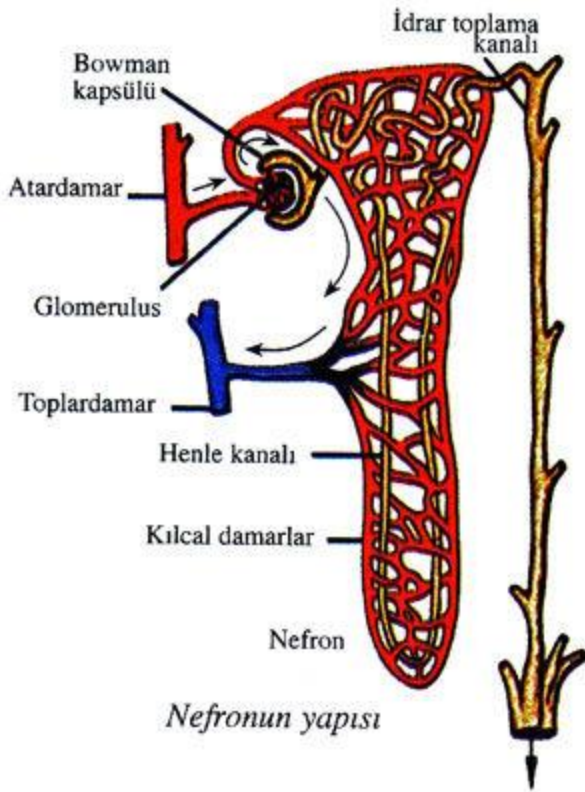
Somatostatin büyüme hormonu salınımını önleyen bir molekül olup akromegalide yaygın olarak kullanılmaktadır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında sandostatinle yapılan bir çalışmada hastalar 28 günde bir intramuskuler sandostatin-LAR yapılan ve %0,9 sodyum klorür yapılan şekilde iki gruba ayrılmış ve 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Birinci yılın sonunda sandostatin-LAR grubundaki total böbrek hacmi artışının diğer gruba göre anlamlı derecede daha az olduğu fakat üçüncü yılın sonunda bu farkın anlamlı olmadığı gözlenmiştir (118). Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada reseptör spesifitesi oktreotitten daha geniş olan pasireotid'in karaciğer ve böbrekteki kist gelişimini oktreotitten daha etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir fakat insanlarda henüz yapılmış bir çalışması bulunmamaktadır (119).

Siklik adenzin monofosfat'ın kist hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunda temel bir rol aldığı bilinmektedir. Vazopressin bu hücrelerde c-AMP üretimindeki ana uyarandır. V2 reseptör antagonistleri (tolvaptan gibi) ile vazopressin blokajının kist gelişimini ve büyümesini önleyebileceği öngörülmüştür (106). Tolvaptan ve plasebonun kıyaslandığı TEMPO çalışmasında, 3 yıllık takip süresince tolvaptan kullanımının plaseboya göre böbrek volüm artışını ve böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı fakat ODPBH ilişkisiz yan etkileri nedeniyle ilacın bırakılma sıklığının yüksek olduğu görülmüştür (120).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tedavisinde araştırılmaya devam edilen diğer tedavi seçenekleri ise Bosutinib (SKI-606), Triptolid, Sorafenib, R-Roscovitine, Histon deasetilaz inhibitörü (HDAC), kistik fibröz transmembran regülatör inhibitörleri ve KCa3.1 potasyum kanal blokerleridir (121).

## 2.2. PROTEİNÜRİ VE Podosit HASARI

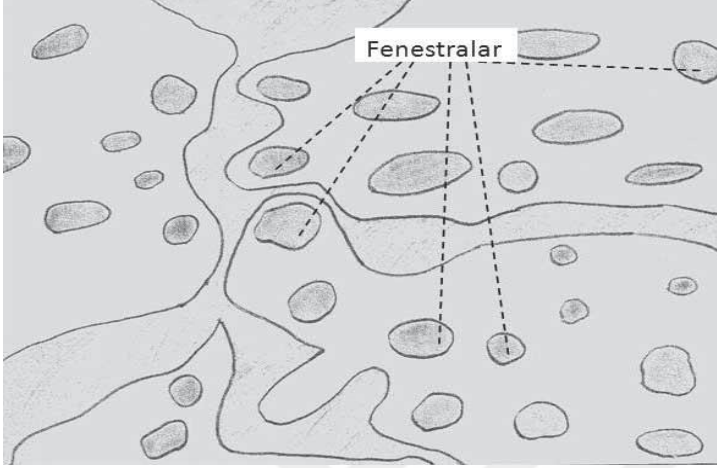
**2.2.1. Nefron yapısı:** Her bir böbrekte yaklaşık 2 milyon kadar bulunan ve böbreğin anatomik olarak en küçük fonksiyonel birimi olan nefron; glomerul ve renal tubullerden oluşur (Şekil 2.3). Glomerul ise visseral epitel hücreleri (podositler), glomerul endotel hücreleri ve mezengial hücrelerden oluşur. Glomeruldeki filtrasyon bariyerini ise fenestralı endotel hücreleri, GBM ve podosit ayakları çıkıntılarını birbirine bağlayan SD oluşturur. Filtrasyon bariyerinde bir molekülün nasıl hareket edeceği o molekülün şekline, hacmine ve sahip olduğu elektriksel yüke göre belirlenir.



Şekil 2.3. Nefron yapısı

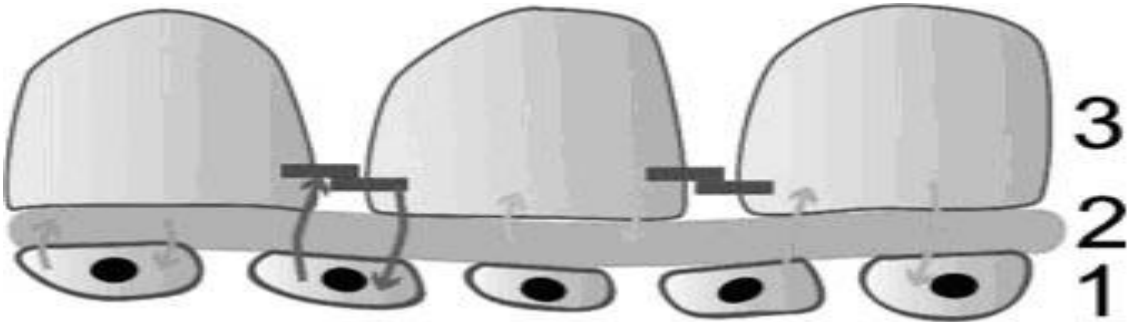
**2.2.1.1. Glomeruler endotel hücreleri:** Glomeruler endotel hücreler kapiller loop içinde yer alan ve glomeruler mezangiuma yapışık olan son derece önemli yapılardır. Glomeruler kapiller yüzey alanının % 20-50 kadarı, sitoplazmayı boydan boyca geçen bir delik görünümünde olan ve çapları 70-100 nm arasında olan fenestralarla kaplı olup, bu fenestralar podositler arasında yer alan SD'nin eş değeri olarak kabul edilir (Şekil 2.4) (122). Fenestralar çok büyük olduğu için (albuminden daha büyük) filtrasyon bariyeri olarak değerlendirmek yanlış olabilir ama bu bölgelerin yüzeyini kaplayan glikokaliks tabakası albumin ve diğer plazma proteinlerinin geçişine engel olur (123). Glomeruler kapillerlerin luminal yüzeyini

kaplayan glikokaliks yaklaşık 200–400 nm kalınlığında olup negatif elektrik yüklü bir glikoprotein tabakası olup fenestral ve interfenestral yüzeyleri kaplar (124). Büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olan ve hem glomeruler endotel hücrelerinin hem de fenestraların gelişiminde ve fonksiyonlarını devam ettirebilmelerinde önemli bir rolü olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) podosit hücrelerince salgılanır (125).



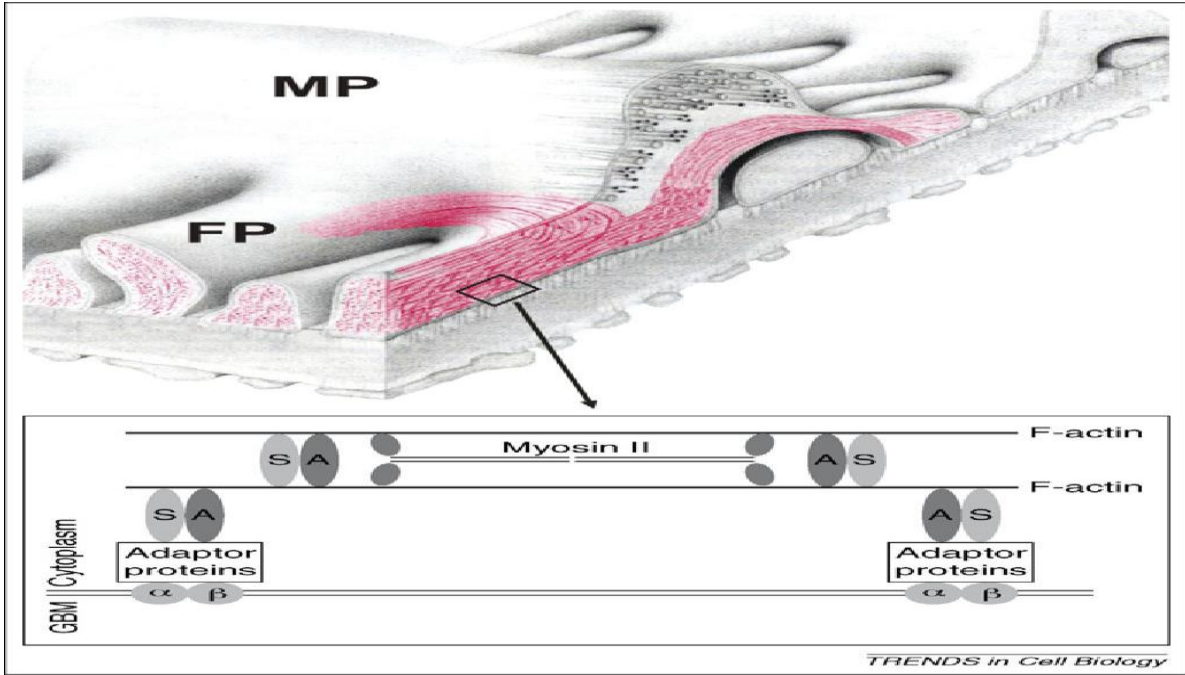
**Şekil 2.4.** Glomeruler endotel hücreleri ve fenestralar (Kaynak: Denizli N, Demirci R, Duranay M, Yılmaz B. Glomeruler endotel hastalıklarının tedavisinde yeni ufuklar, Turk Neph Dial Transpl 2011; 20 (3): 220-226)

**2.2.1.2. Glomeruler bazal membran:** Glomeruler filtrasyon bariyerinin bir elemanı olan GBM'ye hem podositler hem de glomeruler endotel hücreleri tutunur. GBM, glomerulogenez sürecinde hem podosit hem de endotel hücrelerinin bazal membranlarının birleşmesi ile oluşur (Şekil 2.5) (126). Glomeruler bazal membran, podosit ve endotel hücrelerinin adezyonunda rol oynayan başlıca laminin ve tip-4 kollagen polimerlerinden oluşur ve büyük plazma proteinlerinin geçişine karşı bir bariyer görevi görür (127).



**Şekil 2.5.** Glomeruler bazal membran yapısı (1: fenestralı endotel hücreleri, 2: GBM, 3: Podositler ve SD)

**2.2.1.3. Podositler:** Glomeruler visseral epitel hücresi olarak da bilinen ve tamamen farklılaşmış hücreler olan podositler, glomeruler kapiller duvarın en dış tabakasını oluşturur. Üriner boşlukta yüzen büyük bir hücre gövdesi ve hücre gövdesinden çıkan major (primer) uzantılardan oluşur. Major uzantılar bölünerek çok daha fazla sayıda ayaklı çıkıntılar oluşturur (128). Major uzantılar, mikrotübüller ve ara filamanlar içerirler. Komşu ayaklı uzantılar, F-aktin, miyosin II, alfa aktinin-4 (A) ve sinoptopodin (S) içeren kontraktıl aygıtlarla GBM'ye bağlanır. Adaptör proteinler ise  $\alpha$  ve  $\beta$  integrin aracılığıyla GBM'ye bağlanırlar (Şekil 2.6)



**Şekil 2.6.** Podosit aktin iskelet yapısı (MP: Major uzantılar, FP:Komşu ayaklı uzantılar)

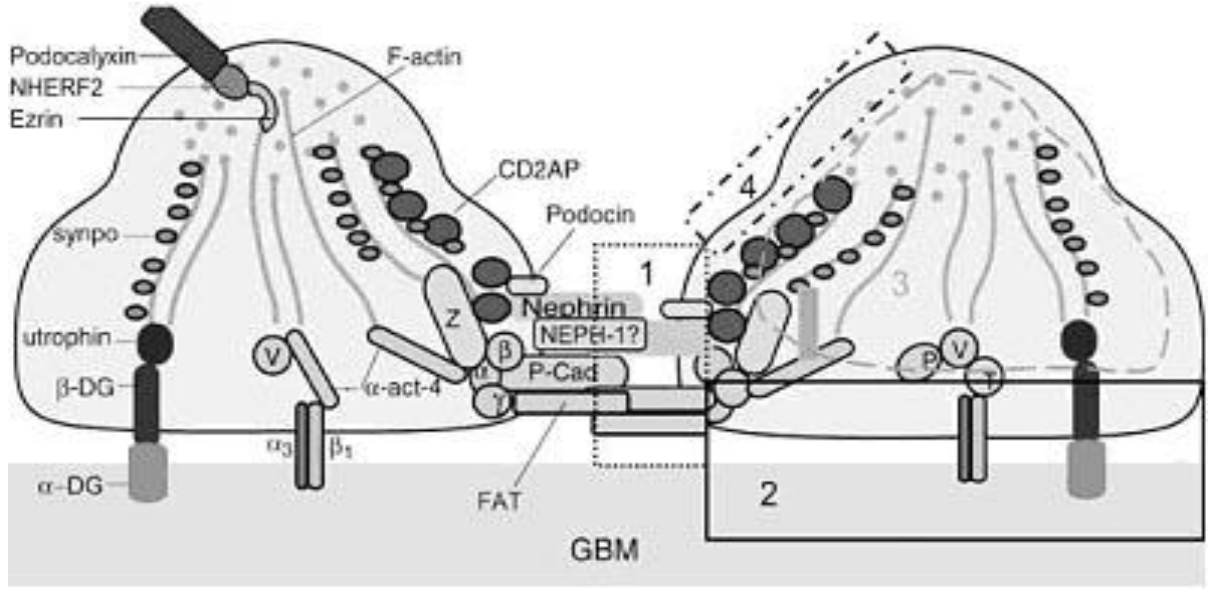
(Kaynak: Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. Trends Cell Biol. 2007 Sep;17(9):428-37)

Podositler; glomeruler filtrasyonu düzenler, filtrasyon bariyerini korur, kapiller yumağı destekler, GBM sentez ve bakımını sağlar ve glomeruler endotelial hücreler için gerekli olan VEGF'yi üretip sekrete eder (129).

Podosit hücre gövdesinde nükleus, golgi aygıtı, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hücre organelleri bulunurken; major uzantı kısmında mikrotübüller ve vimentin ara filamanları yer alır. Podosit ayaklı uzantılarında ise herhangi bir organel bulunmaz. Burada bulunan hücre iskeleti, son derece organize paralel ve kontraktıl aktin filaman demetlerinden oluşur. Podosit ayaklı uzantıları, komşu podositlerin ayaklı uzantılarıyla karakteristik ve

spesifik bir şekilde kenetlenir. Bu kenetlenme bölgeleri, SD'nin köprüleşmesiyle oluşmuş modifiye birer bağlantı kompleksidir (6, 7).

Podosit ayakası uzantıları içinde yer alan hücre iskeletinin dinamik olarak düzenlenmesi, podositin fonksiyonunu tam olarak gerçekleştirebilmesi için önemlidir. Ayakası uzantılar fonksiyonel olarak SD bölgesi (junctional bölge), apikal membran bölgesi ve bazal membran bölgesi olmak üzere üç farklı membran bölgesi halinde olup bu membran bölgeleri, podositin hücre içi dinamiklerinden sorumlu özelleşmiş proteinler içerir(6-8).



**Şekil 2.7.** Podosit ayakası uzantı bölgeleri ve bu bölgelerde bulunan proteinler (1 no'lu kutu: SD bölgesi, 2 no'lu kutu: Bazal membran bölgesi, 3 no'lu kutu: Apikal membran bölgesi). (Kaynak: Mirjana Sabljari Matovinovic. Podocyte injury in glomerular diseases. The journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine. 2009, 20(1):20-26).

Slit diyafram bölgesi ekstraselüler boşlukta yerleşik birçok proteinden (nefrin, podocin, CD2 ilişkili protein, proto-caderin FAT, P-caderin ve ZO-1) oluşan SD'yi kapsar ve ayakası çıkıntılar arasında köprü görevi görür. Nefrin, bu bölgede yer alan bir transmembran protein olup sitoplazmik kuyruğu podositine bağlanır (5, 129).

Apikal membran kısmı podositlerin idrar boşluğuna bakan lümen kısmında yerleşik olup yüzeydeki anyonik proteinler (podocalyxin, podoplanin, podoendin ve GLEPP-1) sayesinde negatif yüklüdür. Bu negatif yük, negatif yüklü proteinlerin idrar boşluğuna geçişini

sınırlandırır, pariyetal hücrelerin podositlere yapışmasını önler ve ayrışan podositleri bir arada tutar (5, 129).

Ayaksı uzantılardaki bu bölgeler birbirine ve kontraktıl yapıya podosite şeklini veren yapı olan aktin hücre iskeleti ile bağılıdır. Aktin hücre iskeletinin kendisi ya da onu regüle eden proteinlerdeki herhangi bir patoloji, SD'deki proteinlerdeki herhangi bir mutasyon ya da anormallik ve podositler için matriks reseptör görevi gören bazal bölgedeki proteinlerdeki herhangi bir patoloji podosit şeklinin bozulmasına ve sonuç olarak da podosit fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verir. Ayaksı uzantı yapılarındaki kayıplar, ayaksı uzantı silinmesi diye tanımlanır ve proteinüriye işaret eder (129).

Bu proteinler birçok çalışmanın konusu olup hala araştırılmaya devam edilmektedir. Podosit spesifik protein olarak da bilinen nefrin'in idrardaki düzeyinin podosit hasarını henüz mikroalbuminüri gelişmemiş olan çok erken dönemlerde bile gösterebildiği; glomeruler hastalığı olan çocuklarda idrarda podocalyxn düzeyinin aktif glomeruler hasarın ciddiyetini ve akut ekstrakapiller değişiklikleri gösteren çok güvenilir ve faydalı bir laboratuvar incelemesi olduğu; Ig A nefropatisi gibi uzun süreli idrarda podocalyxn atılımı olan kişilerde ekstrakapiller lezyonlarda progresyon olduğu literatürde bildirilmiştir. Yine benzer şekilde glomeruler ayakçıkların kaybının podocalyxn molekülünün aktin iskeletinden ayrışmasıyla ilişkili olduğu ve podosit apikal hücre membranlarının idrara atılmasının podosit hasarını gösterdiği belirtilmiştir (5).

Apikal bölgedeki proteinlerden podocalyxn anyonik proteinleri geri püskürtür ve onların bowman alanına geçişini önler. Deneysel çalışmalarda bu anyonik ortam nötrale edildiğinde ya da anyonik yüzey azaltıldığında (podocalyxn kaybı) podosit ayaksı çıkıntılarında düzleşme olduğu, podosit şekil bozukluğu geliştiği, SD'de distorsiyon olduğu ve sonuç olarak proteinüri geliştiği gözlenmiştir (129).

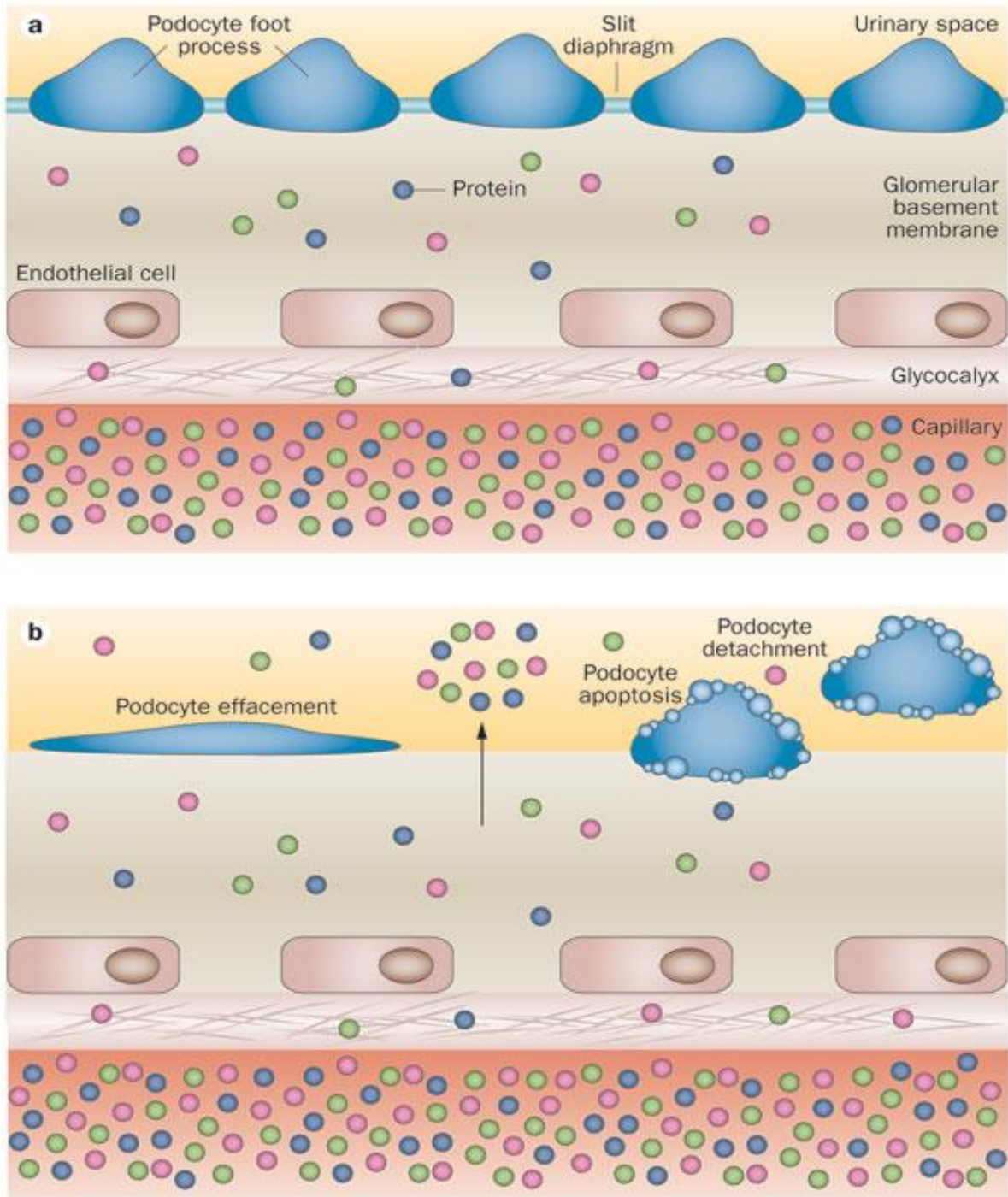
Podositler membranöz nefropati (minimal change hastalığı), hemodinamik hasarlanma (nefron sayısında azalma), gen mutasyonları, aşırı protein yükü oluşturan durumlar, toksinler, infeksiyonlar, lupus nefriti ve idiopatik fokal glomerulosklerozis gibi podosit membran antijenlerine karşı antikör oluşturulan çoğu durumda hedef hücre konumundadır. Bunun yanında sekonder fokal segmental glomeruloskleroz yapan durumlarda da podosit hasarı görülebilmektedir (Diyabetes mellitus, HT ve tubulointerstisyel hastalıklar gibi) (5).

Podositler hasarlanmaya podosit ayaksı çıkıntılarda yok olma, kademeli olarak ayaksı çıkıntılarının düzleşmesi, retraksiyon, geri çekilme ve ayaksı çıkıntılarının kısalmasına bağlı olarak düz bir hale gelmesi şeklinde yanıt verir (129).

Podosit hücre iskeletini bozan 4 farklı mekanizma öne sürülmektedir (129):

- 1- Sistemik ya da lokal olarak üretilen toksinler, viral enfeksiyonlar ve renin anjiyotensin sisteminin lokal aktivasyonu
- 2- Hücre mimarisinin oluşumunda rol oynayan moleküllerin anormallikleri (Hereditör otozomal resesif FSGS'deki  $\alpha$ -actinin-4 mutasyonu gibi)
- 3- Slit diyafragma proteinlerinde hasar yaparak actin ve nephrin sinyalizasyonunu bozan ve hücre iskeleti re-organizasyonunu bozan konjenital ya da kazanılmış hastalıklar
- 4- Laminin beta eksikliği GBM mimarisinde değişiklikler yapar ve bu da hücre iskeletinde dengesizliğe sebebiyet verir (deneysel çalışmalara dayanılarak)

Hasarlanan podosit hücresi apoptozise uğrayabilir, GBM'den ayrılabilir ya da yeni bir fenotipe transdiferansiye olabilir. Her üç durumda da podositopeni ve proteinüri gelişir (Şekil 2.8). Deneysel membranöz nefropatide membrandan ayrılan podositlerin yaşamaya devam ettiği gösterilmiş olup, bu podosit hücrelerinin idrarla atılım ürünlerinin ölçümü son zamanlarda böbrek hastalıklarında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Üriner podosit atılımının hastalık tipini ve hastalığın aktivasyon derecesini yansıtmaması ve bu atılım düzeyinin tedavi altında düşmesi bu yöntemin glomerulden podosit kaybını gösterebildiğini desteklemektedir (5).



**Şekil 2.8.** Proteinüri gelişiminde podosit disfonksiyonunun rolü (Kaynak: Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun;9(6):328-36)

Podosit sayısının azalmasının bir diğer nedeni de bu hücrelerin proliferasyon yeteneklerinin olmamasıdır. Bu hücreler son aşamaya kadar farklılaşmış hücreler olduğu için podosit hasarı olduğunda proliferere olup çoğalamaz (129).

Glomeruler podosit hücre sayısının glomeruler hastalıklarda prognozu predikte eden bir veri olduğu, podosit hücre sayısının azalmasının proteinüri ve glomeruloskleroz aracılığı ile ilerleyici böbrek yetmezliği gelişimine öncülük ettiği ve glomeruler skar dokusu gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla proteinürisi olan bireylerde podosit, podosit ilişkili proteinler ve podosit ürünlerinin idrardaki tayininin proteinüriden daha iyi bir markır olabileceği düşünülmektedir (5, 129).

Anjiotensin-2 blokajı sadece sistemik ve intraglomeruler basıncı azaltmakla kalmayıp aynı zamanda podosit apoptozisini, proteinüriyi ve glomeruloskleroza da azaltır. Diyabette hiperglisemi podosit apoptozisini indüklediği için podosit sayısı azalır ve proteinüri gelişir (129).

**2.2.1.3.1. Podocin:** Podocin; 1. kromozom üzerinde bulunan NPHS2 geni tarafından kodlanan, 8 ekzonlu, 42 kDa ağırlığında ve 338 aminoasitten oluşan stomatin ailesinin bir üyesi olan bir integral proteindir. Büyüklük ve elektriksel yüke göre seçici filtrasyonun gerçekleştiği podosit SD bölgesinde bulunur (130, 131). Familial ve sporadik otozomal resesif geçişli steroid dirençli nefrotik sendrom patogenezinde rol oynar (132). Podocin sinyal transduksiyon moleküllerinin yoğun olduğu yağ yığıntılarına yerleşik olup nefrin, CD2AP ve SD kompleksindeki diğer proteinler ile sıkı bir ilişki içindedir ve SD'nin yapısal organizasyonunda iskelet görevi görür (131). Podocin ayrıca nefrinin görev gördüğü SD bölgesine göç edebilmesi için de gereklidir (133). Podocin eksikliği olan farelerde doğum anında masiv proteinüri geliştiği ve ayakları çıkıntılarda nefrinin saptanmadığı görülmüştür (134).

Podosit hasarı diyabetik hastalarda erken bir bulgu olarak değerlendirilir ve podosit sayısındaki ya da glomerul başına düşen podosit yoğunluğundaki bir azalma proteinüri gelişimi ve diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (135-137). Podositopeni saptanan normoalbuminürik hastalarda, podosit hasar belirteçlerinin proteinüriden daha erken ortaya çıktıkları gösterilmiştir (136, 138).

Lupus nefritinde erken dönemde nefrin ve podocin ekspresyonunun azaldığı, glomeruler podosit miktarındaki azalmanın idrarla atılan podosit ürünleri ve proteinüri ile korele olduğu belirtilmiştir (139, 140). Benzer şekilde Sabino ve ark. (141) podositürinin protein/kreatinin oranı ve lupus hastalık aktivite derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir.

**2.2.1.3.2. Podocalyxin:** Podocalyxin, idrarda podosit ürünü tayini için en sık kullanılan ve yeniden üretilmesi en kolay olan marker bir proteindir. Yaklaşık 140 kDa ağırlığında olan bir transmembran protein olup podositler, hematopoetik kök hücreler, vasküler endotelial

hücreler ve bazı nöron alt tiplerinden eksprese edilir (142). Podositlerde apikal membran kısmında yerleşik olup podosit yüzeyindeki negatif yük oluşumundan sorumludur. Podocalyxin; aktin iskeleti, ezrin ve Na/H değişimini düzenleyici faktör 1 ve 2 (NHERF1 ve NHERF2) gibi birçok proteinle olan ilişkilerinden dolayı birçok hücre fonksiyonunda rol alır. İdrar podocalyxin düzeyinin Ig A nefropatisi, Henösch-Schönlein purpurası, diyabetik nefropati, lupus nefriti, poststreptokokkal glomerulonefrit, fokal segmental glomeruloskleroz ve preeklampsi gibi birçok hastalıkta hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (143-149). Aynı zamanda birçok çalışma ile bu hastalıklarda tedavi sonrası idrarda podocalyxin işaretli hücre sayısında düşüş olduğu da gösterilmiştir. Tüm bunlara rağmen idrarda podocalyxin varlığı, podocalyxin birçok farklı hücre tarafından eksprese edildiği için, daima idrar podosit miktarını yansıtmayabilir.

Hara ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tip-2 diyabet hastalarında idrar podocalyxin düzeyi araştırılmış ve normoalbuminürik hastalarda %53.8, mikroalbuminürik hastalarda %64.7, makroalbuminürik hastalarda ise %66.7 oranında cut-off değerinden daha yüksek podocalyxin düzeyleri saptanmıştır. Podocalyxin düzeyi ile kan basıncı, lipid düzeyleri, GFR ve proteinüri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış ama bu markerin diyabet hastalarında erken dönem podosit hasarını gösteren bir gösterge olarak faydalı olabileceği öngörülmüştür (150). Bunun yanında idrarda ölçülen podocalyxin mRNA düzeyi ölçümünün de podosit ilişkili diğer proteinler olan synaptopodin,  $\alpha$ -aktinin-4 ve podocin gibi erken podosit hasarının ve diyabete bağlı böbrek yetmezliği gelişme sürecinin değerlendirilmesi için faydalı olduğu gösterilmiştir. Fakat podocalyxin mRNA düzeylerinin kullanım duyarlılığı RNAazların varlığıyla sınırlanmaktadır (146, 151, 152).

**2.2.2. Proteinüri gelişim mekanizmaları:** Sağlıklı bir bireyde idrarla atılan günlük protein miktarı 150 mg'ın altında, günlük albümin miktarı ise 30 mg'ın altında olmalıdır. Proteinüri temel olarak 3 şekilde sınıflandırılır.

**2.2.2.1. Tubuler proteinüri:** Tubulointerstisyel hastalıklarda idrara proksimal tubulden emilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı globülin ve immunglobulin gibi) çıkmasıyla görülür ve proteinüri düzeyi genelde günlük <2gr'dır. Tubulointerstisyel hastalıklardaki proteinüri, altta yatan hastalığa bağlı olarak zamanla nefron hasarı gelişmesiyle glomeruler proteinüriye dönüşebilir.

**2.2.2.2. Taşma proteinürisi:** Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (multipl myelom'daki hafif zincir, rabdomiyolizdeki miyoglobulin gibi) tubullerde reabsorbe edilen miktardan daha fazla

miktarda üretilmesi sonucu oluşur. Bu proteinler tubulotoksik olabilir ve akut böbrek yetmezliği oluşturabilir.

**2.2.2.3. Glomeruler proteinüri:** Glomerul hasarının olduğu tipik glomeruler proteinüri ve glomerul hasarının olmadığı transient ve ortostatik proteinürüyi içerir. Geçici proteinüri genelde yüksek ateş ya da ağır bir egzersize sekonder olarak görülebilir ve tekrarlanan testlerde kaybolduğu görülür. Bu hastaların böbrek fonksiyonları ve tansiyonu normal olup günlük protein miktarı 1 gramdan daha azdır. Ortostatik proteinüri ise sabah ilk idrarda proteinüri olmamasına rağmen gün sonunda bakılan idrarda düşük düzeyde proteinüri saptanması durumudur. Genelde uzun, ince adolesanlarda, 30 yaşından genç erişkinlerde ya da ciddi lordozu olan bireylerde görülür. Hastaların böbrek fonksiyonları normal olup proteinüri düzeyi genelde günlük 1 gramın altındadır. Glomeruler proteinüri nefrotik ve non-nefrotik diye değerlendirilir. Non-nefrotik proteinürüde proteinüri düzeyi günlük 3,5 gramdan daha düşük olup proteinüri kalıcıdır. Bu hastalar yakın takip edilmelidir ve eğer idrar sedimenti anormal olur ya da böbrek fonksiyon kaybı gelişirse böbrek biyopsisi yapılması düşünülmelidir. Nefrotik proteinürüde ise günlük 3,5 gramdan daha fazla miktarda proteinüri söz konusudur. Genelde böbrek fonksiyonları bozuk olmayan bu hastalarda tabloya hiperlipidemi, hipoalbuminemi, lipidüri, ödem ve HT eşlik edebilir.

Proteinüri böbrek hastalıklarının sık görülen bir belirtisi olup hem böbrek hastalığının şiddetini hem de prognozunu öngördürür. Yapılan çalışmalarda tanı anındaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir (153).

Normal bir bireyde endotal hücreleri, bazal membran, epitel hücreleri (podositler) ve podosit hücreleri arasındaki SD'den oluşan glomeruler filtrasyon bariyeri ile proksimal tubulden protein reabsorpsiyonu sayesinde idrarda büyük molekül ağırlıklı proteinler görülmez. Glomeruler hastalıklarda geçirgenlik bozulduğu ve tubuler hastalıklarda hem protein geri emilim mekanizmaları hasar gördüğü hem de hastalığın ilerleyen süreçlerinde tabloya glomeruler hasar da eklendiği için proteinüri görülür.

**2.2.3. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında proteinüri:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında proteinüri sık görülen bir bulgu olmakla beraber majör bir bulgu olarak değerlendirilmez ve genellikle günlük 1 gram'ın altında seyreder. Nefrotik düzeyde proteinüri ise genellikle ilave bir glomerulonefrit durumunun varlığında görülür ve bu vakalarda sıklıkla fokal segmental glomeruloskleroz saptanır. Daha az sıklıkla olsa da minimal değişim hastalığı, membranöz nefropati, Ig A nefropatisi ve membranoproliferatif

glomerulonefrit varlığında da nefrotik düzeyde proteinüriye rastlanabilir (11, 154, 155). Iglesias ve ark., tanı esnasında proteinürisi olan ODPB hastalarında böbrek fonksiyonlarının seyri ve prognozunun daha kötü olduğunu ifade etmişlerdir (156).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında proteinüri, birçok çalışmada farklı sıklıkta saptanmıştır. Pediatrik ODPB hastalarında %14, azotemisi olmayan erişkin ODPB hastalarında %34, ileri evre ODPB erişkin hastalarda ise yaklaşık %70-80 oranında olduğu ifade edilmiştir (44, 157-159).

DeneySEL bir çalışmada sağ nefrektomi yapıldıktan sonra geçişi sol renal arter oklüzyonu oluşturulan ratlar takip edilmiş ve takip sürecinde meydana gelen böbrek fonksiyon kaybının temelde yaygın tubulointerstisyel hasarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir(160). Bu süreçte bazı tubullerin atrofiye uğradıkları, bazılarında kistik dilatasyon geliştiği, bazı glomerullerin tubullerle olan bağlantılarını kaybettiği ve bunun neticesinde de tubul hücre fraksiyon volümünde azalma, interstisyel fraksiyon ve tubul lümen volümünde ise artma olduğu görülmüştür. Burdan yola çıkılarak tubulointerstisyel hastalıklara proteinüri ve yaygın segmental glomerul hasarının eşlik edebileceği ifade edilmiştir. Tubulointerstisyel hastalıklardaki podosit hücre hasarı oluşumu; tubuler hasar sonucu meydana gelen tubuler obstruksiyonun, normal tubul lümen basıncını ve bowman kapsülündeki lümen basıncını arttırması ve artmış olan bu basıncın podositlere de yansması neticesinde podosit hücre hasarı oluşması, glomeruller ile tubuller arasındaki ilişkinin kopması ve bowman kapsülünde meydana gelen yapışıklıklar ve duvar kalınlık artışı şeklinde açıklanmaktadır (12-14).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında proteinüri ve mikroalbuminürinin incelendiği bir çalışmada erkek cinsiyette daha sık görülmekle beraber hastaların %82'sinde 0-300 mg, %18'inde ise >300 mg proteinüri saptanmıştır (11). Bu hastalarda 24 saatlik ortalama proteinüri miktarı 259 mg olarak hesaplanmıştır. Albuminüri düzeyi >300 mg/gün olanlarda, albuminüri düzeyi <300 mg/gün olanlara göre erkek cinsiyet yüzdesi, HT varlığı (%100 ile %67), ortalama arteryal kan basıncı, böbrek hacmi, yaş, yıllık içilen sigara paket sayısı, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve hematüri görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek; kreatinin klirensi ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada normotansif ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda makroalbuminüri düzeyinde proteinüri saptanmamıştır. Hipertansif olan hastalar kendi arasında kıyaslandığında mikroalbuminürisi olan hastalarda ortalama arteryal kan basıncı ve böbrek hacminin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Normotansif ODPB hastalarında proteinürinin incelendiği bir çalışmada hastaların %19'unda mikroalbuminüri saptanmıştır (161). Mikroalbuminürisi olan hastaların kan basıncı ve plazma renin aktivitesinin daha yüksek, sol ventrikül kütesinin daha büyük olduğu görülmüştür. Proteinüri ile yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKI), sistolik ve diyastolik kan basıncı, plazma renin aktivitesi, serum ACE düzeyi ve sol ventrikül indeksi arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Bu çalışmada ODPB hastalarında HT gelişmeden de mikroalbuminürinin bu sıklıkta görülmesi neticesinde, mikroalbuminürinin bu hastalarda erken dönemde böbrek ve vasküler hasar için bir öngördürücü olabileceği ifade edilmiştir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel bir kohort çalışması olup 25.02.2015 – 25.08.2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, komorbid hastalıkları, ODPBH ve eğer eşlik ediyorsa HT için hastalık süresi, ODPBH için aile öyküsü varlığı ve kullanılan ilaçları sorgulandı ve kaydedildi. Antropometrik ölçümler ayakkabısız ve ağır kıyafetler olmadan yapıldı ve boy için mezura, kilo için ise taşınabilir baskül kullanıldı. Boy m olarak, kilo kg olarak kaydedildi. Beden kitle indeksi hastanın kilosunu (kg) boyunun (m) karesine bölünerek ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. Rutin tarama programında olmadığı için hastalarda ODPBH klinik bulgularından olan böbrek taşı, diğer organ kistleri, beyinde anevrizma, kalp kapak hastalığı, kolonda divertikül ve inguinal herni hastalardan alınan anamnezle değerlendirildi ve kaydedildi.

Tüm katılımcıların kan basıncı ölçümleri, aynı hekim tarafından, poliklinik başvurusu esnasında yarım saat istirahatından sonra oturur konumda ve ayakları yere basar durumdayken her iki koldan yapılarak, yüksek olan taraftaki ölçüm kaydedilecek şekilde yapıldı. Ortalama arteriyel kan basıncı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Ortalama kan basıncı = Diastolik kan basıncı + (Sistolik kan basıncı – Diastolik kan basıncı) / 3

eGFR, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease ) formülü [ $eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times SCr (\exp[-1.154]) \times \text{Age} (\exp[-0.203]) \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if black})$ ] hesaplanarak tespit edildi.

Katılımcılardan sabah aç karna 10 cc'lik kan örnekleri aynı hemşire tarafından alındı ve rutin kan analizleri aynı gün yapıldı. Tam kan sayımı; Sysmex XT 1800i (ROCHE-2011, Kobe, Japan) cihazı ile biyokimya örnekleri [(üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit, total protein, albumin, glukoz, c-reaktif protein (CRP), ferritin, total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL) ve trigliserid)] COBAS-C sistem kitleri kullanılarak COBAS 8000 (ROCHE-2007, Tokyo, Japan) cihazı ile analiz edildi.

Tüm katılımcılardan sabah ilk idrar orta akım örneğinden alınan spot idrar örneğinde yarım saat içinde protein ve kreatinin düzeyi çalışıldı ve spot idrarda protein / spot idrarda kreatinin oranı hesaplandı.

Tüm katılımcılardan podocin ve podocalyxin düzeyi tayini için sabah ilk idrar orta akım spot idrar örnekleri steril idrar kabına alındı. Toplanan idrarlar 30 dk içinde, 1000 g'de 15 dk santrifüj edildikten sonra üst kısımda kalan süpernatantlar ependorflara alındı ve çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Çalışma gününde tüm idrarlar oda ısısına getirildi. Podocin ve podocalyxin seviyeleri, antijen-antikor birleşmesi prensibine dayalı sandviç enzim immün assay (ELISA) yöntemiyle Human Podocin (Cusabio, Huwan; CHINA) ve Human Podocalyxin (Cusabio, Huwan; CHINA) elisa kitleri kullanılarak ölçüldü. Elisa çalışma prensibi, bir antijen-antikor kompleksinin enzim bağlı başka bir antijen/antikor tarafından tespit edilmesine dayanmaktadır. Aradığımız analit test edilen idrarda mevcut ise, yapılan inkübasyon esnasında plağa kaplanmış antijen veya antikor ile bağlanır ve yapılan yıkama işlemiyle plaktan ayrılmaz. Kuyucuklara konjugat eklenip belli bir süre inkübe edildiğinde plakta tutuklanmış antijen veya antikor ile enzim bağlanmış antikor veya antijen bağlanır. Yapılan ikinci bir yıkama işlemi ile bağlanmamış konjugat kuyucuklardan uzaklaştırılır. Eğer ortamda enzim mevcutsa, eklenen substrat ile enzim reaksiyona girer ve oluşan renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülür. Çalışmada sırayla bu işlemler gerçekleştirildikten sonra Multiskan FC® Microplate Photometer (Thermo Scientific; United States) cihazında 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen sonuçların birimi ng/ml olarak değerlendirildi.

Çalışmaya hasta grup olarak nefroloji polikliniğinden takipli 143 ODPB hastası arasından çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan ve onam veren ODPB hastaları dahil edildi. Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları ile kıyaslanmak üzere çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ise, çalışma kriterlerini taşıyan ve onam veren sağlık çalışanları arasından seçilmiştir. Çalışmadaki ODPB hastaları GFR düzeyleri  $>60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve  $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

### 3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istememek
- Tip-2 veya Tip-1 diyabetes mellitus varlığı

- Yakın zamanda yüksek ateşle seyreden bir hastalık geçirmiş olmak ve kronik enfeksiyöz bir hastalığı olmak
  - Dehidratasyon bulgularının olması (Kan basıncı <90/60 mmHg veya azalmış turgor tonus varlığı veya ciltte kuruluk)
  - Kısa süre içinde aşırı egzersiz yapmış olmak
  - Kısa zaman içinde epileptik nöbet geçirmiş olmak
  - Belirgin emosyonel stresinin olması
  - Yakın zamanda nefrotoksik ilaç kullanımı, nefrotoksik ajan maruziyeti
  - Bilinen malignite öyküsü
  - Podositopati yapan genetik herhangi bir hastalık varlığı
  - Nefrotik sendrom, minimal change hastalığı, fokal segmental glomeruloskleroz, post infeksiyöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz nefropati, Ig A nefropatisi, henoch-schönlein purpurası, hemolitik üremik sendrom, herediter nefrit, sistemik lupus eritematozus, vaskulitler, orak hücreli anemi, HIV-ilişkili nefropati, kronik hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu, bakteriyel endokardit, konjenital nefrotik sendrom, reflü nefropatisi, piyelonefrit, interstisyel nefrit, fanconi sendromu, renal hipoplazi / displazi varlığı

**3.2. İstatistiksel analiz:** İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) (*yaş, boy, kilo, BKİ, sigara içme durumu, komorbid hastalıkların varlığı, HT hastalık süresi, ACE inh. veya ARB kullanım oranı, KKB kullanım oranı, diüretik kullanım oranı, diğer antihipertansif ajanların kullanım oranı, diğer organ kistleri varlığı, kalp kapak hastalığı varlığı, beyinde anevrizma varlığı, kolonda divertikül varlığı, inguinal herni varlığı, nefrolitiazis öyküsü*) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin (*yaş, boy, kilo, BKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, sodyum, potasyum, ürik asit, total protein, albumin, glukoz, WBC, Hgb, Hct, Plt, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, spot idrarda kreatinin düzeyi, GFR*) iki grup karşılaştırmalarında Student T test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi (*üre, kreatinin, kalsiyum, CRP, ferritin, spot idrar protein düzeyi, spot idrarda protein-spot idrarda kreatinin oranı, spot idrar podocin düzeyi, spot idrar podocalyxin düzeyi, ODPBH hastalık süresi, HT hastalık süresi, GFR (HT varlığına göre gruplandırılmada)*) kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri

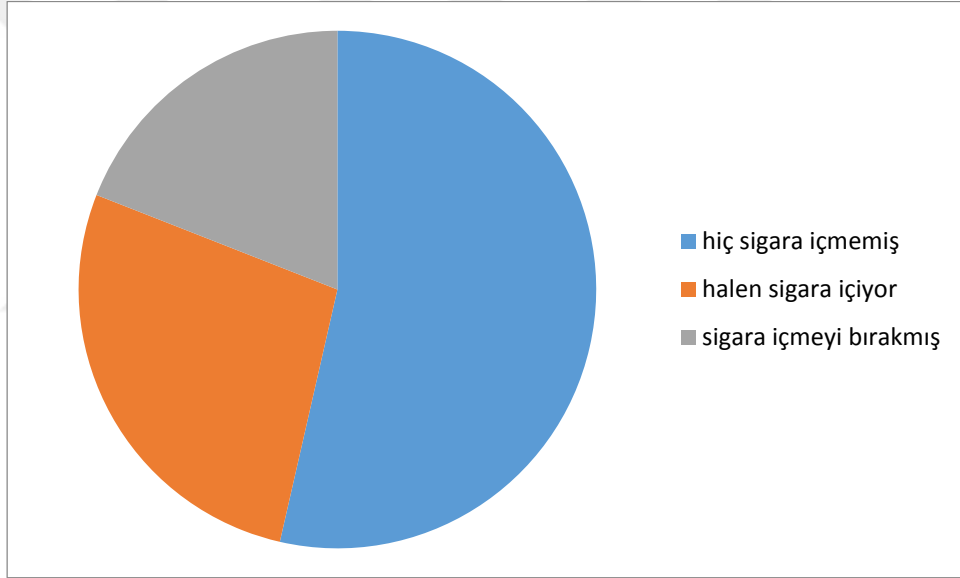
grupların karşılaştırmalarında (*sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, sodyum, potasyum, ürik asit, total protein, albumin, glukoz, WBC, Hgb, Hct, Plt, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid*) Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise (*üre, kreatinin, kalsiyum, CRP, ferritin, spot idrarda protein-spot idrarda kreatinin oranı, spot idrar podocin düzeyi, spot idrar podocalyxin düzeyi*) Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi (*sigara içme durumu, HT varlığı, ACE inh ve ARB kullanım durumu, KKB kullanım durumu*), Fisher-Freeman-Halton testi (*diüretik kullanım durumu, diğer antihipertansif ajanların kullanım durumu, sigara kullanımı, ODPBH aile öyküsü durumu*), Fisher's Exact test (*iskemik kalp hastalığı varlığı, diüretik kullanım durumu, diğer antihipertansif ajanların kullanım durumu, ODPBH aile öyküsü durumu, beyinde anevrizma varlığı, kalp kapak hastalığı varlığı, inguinal herni varlığı*) ve Yates' Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) (*cinsiyet, HT varlığı, diğer ek hastalıkların varlığı, ACE inh. veya ARB kullanım durumu, KKB kullanım durumu, nefrolitiazis öyküsü, diğer organ kistleri varlığı*) kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi (*spot idrar podocin düzeyi ile spot idrar podocalyxin, GFR, yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BKI, ODPBH hastalık süresi, HT hastalık süresi, spot idrar protein-spot idrar kreatinin oranı, ACE inh., ARB, KKB, diüretik ve diğer anti hipertansif ajanların kullanım durumu, nefrolitiazis öyküsü, diğer organ kistleri varlığı arasında; spot idrar podocalyxin düzeyi ile spot idrar podocin, GFR, yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, BKI, ODPBH hastalık süresi, HT hastalık süresi, spot idrar protein-spot idrar kreatinin oranı, ACE inh., ARB, KKB, diüretik ve diğer anti hipertansif ajanların kullanım durumu, nefrolitiazis öyküsü, diğer organ kistleri varlığı arasında*) kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.01$  ve  $p<0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

Araştırmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak yapıldı (Etik Kurul onay tarihi: 25.02.2015 Etik Kurul numarası: 4/16). Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamız 2009 Helsinki Bildirgesine göre gerçekleştirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 26.02.2015 - 26.05.2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde onam veren 51'i kadın olmak üzere 84 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Bu olguların 56'sı ODPB hastası olup, 28'i sağlıklı gönüllüdür. Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları MDRD formülüne göre GFR düzeyi ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında (n=29) ve GFR düzeyi 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin üzerinde (n=27) şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

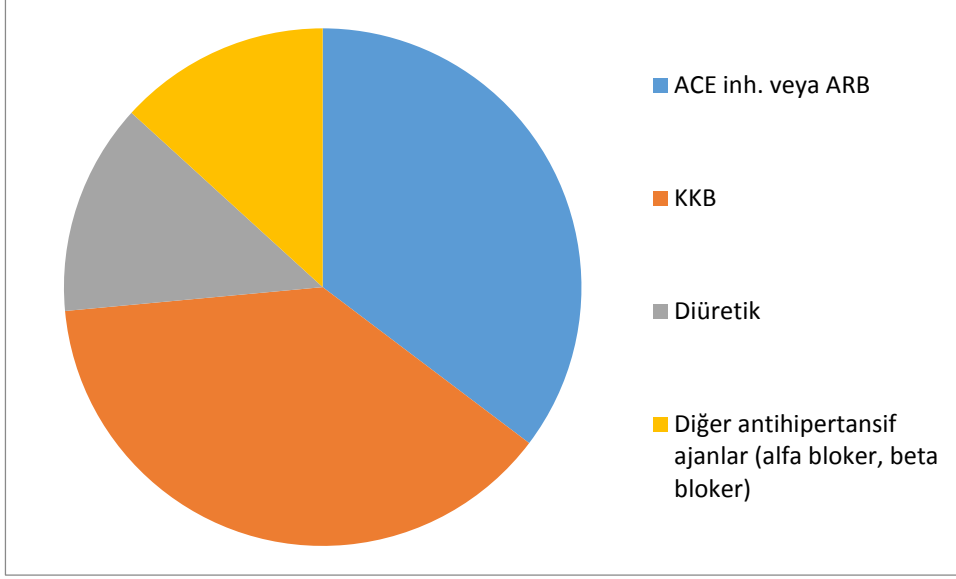
Tüm olgular değerlendirildiğinde ortalama yaş 49,71±11,07, ortalama boy uzunluğu 163,31±9,07 cm, ortalama ağırlık 75.20±14.66 kg ve ortalama BKİ 28,23±5,29 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır. Olguların %53,6'sı (n=45) hiç sigara kullanmamışken, %27,4'ü (n=23) halen sigara içmekte, %19'u (n=16) ise sigara içmeyi bırakmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Katılımcıların sigara içme durumu

Tüm katılımcılar komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde; %51,2'sinde (n=43) HT, %8,3'ünde (n=7) iskemik kalp hastalığı ve %19'unda (n=16) diğer ek hastalıkların (serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı gibi) olduğu görülmüştür.

Hipertansiyonu olan 43 olgudaki HT hastalık süresi 1 ile 25 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8.20±5.34 yıl olarak hesaplanmıştır. Olguların kullanmış oldukları ilaçlar incelendiğinde; %28,6'sının (n=24) ACE inhibitörü veya ARB, %31,0'inin (n=26) KKB, %10,7'sinin (n=9) diüretik ve %10,7'sinin (n=9) diğer anti hipertansif ajanlardan herhangi birini (alfa bloker, beta bloker) kullandığı görülmüştür (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Katılımcıların kullandığı ilaçlar açısından incelenmesi

**Katılımcılar ODPBH grubu ve kontrol grubu şeklinde 2 farklı gruba ayrılarak değerlendirildiğinde;**

İki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ ve sigara içimi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** ODPBH hastaları ve kontrol grubunda tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		ODPB grubu (n=56)	Kontrol grubu (n=28)	
		Ort±SD	Ort±SD	<i>p</i>
Yaş (yıl)		48,07±11,49	53,00±9,55	<sup>a</sup> 0,054
Boy (m)		1,64±0,09	1,61±0,08	<sup>a</sup> 0,279
Kilo (kg)		75,85±15,74	73,89±12,39	<sup>a</sup> 0,567
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		28,22±5,71	28,24±4,41	<sup>a</sup> 0,985
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	35 (62,5)	16 (57,1)	<sup>e</sup> 0,813
	Erkek	21 (37,5)	12 (42,9)	
Sigara kullanımı	Hiç içmemiş	30 (53,6)	15 (53,6)	<sup>g</sup> 0,273
	Halen içiyor	13 (23,2)	10 (35,7)	
	Bırakmış	13 (23,2)	3 (10,7)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>e</sup>Yates' Continuity Correction Test

<sup>g</sup>Pearson Ki-kare Test

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hastalık süresi 4 ile 264 ay arasında değişmekte olup, ortalama 105,70±76.66 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 51'inde (%91,1) aile öyküsü pozitif olarak saptanmıştır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının %37,5'inde (n=21) diğer organ kistleri (karaciğer, pankreas, testisler, seminal veziküller, prostat ve dalak kistleri), %1,8'inde (n=1) intrakranial anevrizma, %5,4'ünde (n=3) kalp kapak hastalığı, %5,4'ünde (n=3) batın ön duvarı hernileri ve %32,1'inde (n=18) nefrolitiazis öyküsü olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** ODPB hastalarında klinik bulgulara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi

		<b>n =56</b>	<b>%</b>
Diğer organ kistleri	Var	21	37,5
	Yok	35	62,5
Beyinde anevrizma	Var	1	1,8
	Yok	55	98,2
Kalp kapak hastalığı	Var	3	5,4
	Yok	53	94,6
Kolonda divertikül	Var	-	-
İnguinal herni	Var	3	5,4
	Yok	53	94,6
Nefrolitiazis öyküsü	Var	18	32,1
	Yok	38	67,9

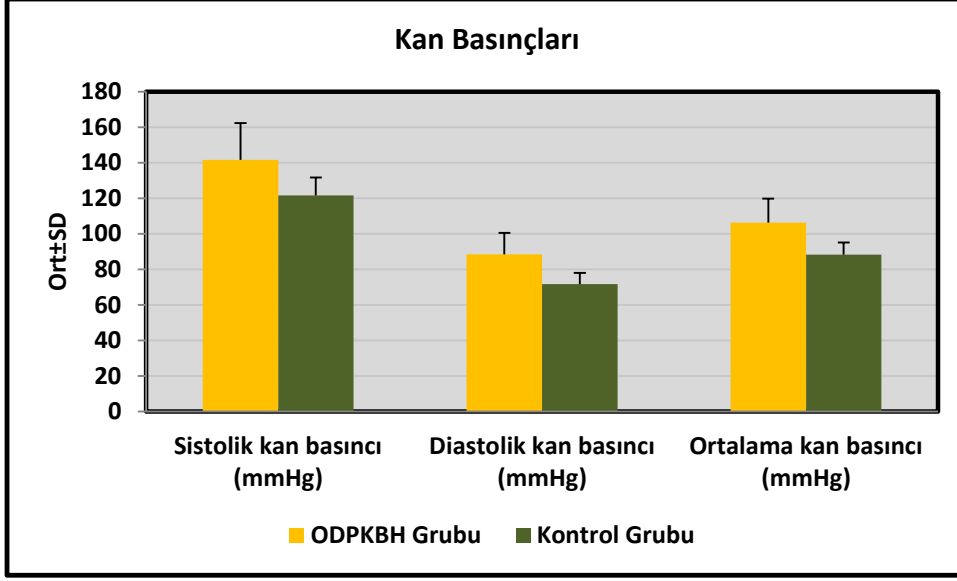
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ) (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

**Tablo 4.3.** ODPB hastaları ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

	<b>ODPB hasta grubu (n=56)</b>	<b>Kontrol grubu (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD	Ort±SD	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141,71±20,62	121,61±10,10	<b><i><sup>a</sup>0,001**</i></b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	88,57±11,98	71,79±6,27	<b><i><sup>a</sup>0,001**</i></b>
Ortalama kan basıncı (mmHg)	106,28±13,61	88,39±6,84	<b><i><sup>a</sup>0,001**</i></b>

<sup>a</sup>Student t Test

**\*\* $p<0.01$**



Şekil 4.3. ODPB hastaları ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümleri

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında HT ve diğer ek hastalıkların (serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi) görülme oranları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). İki grup arasında iskemik kalp hastalığı görülme oranları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.4).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında ACE inhibitörü veya ARB, KKB, diüretik ve diğer hipertansif ajanların kullanım oranları, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. ODPB hastaları ve kontrol grubunda komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçlara ilişkin değerlendirmeler

		ODPBH (n=56)	Kontrol (n=28)	
<b>Komorbid Hastalıklar</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Hipertansiyon	Var	39 (69,6)	4 (14,3)	<sup>e</sup> 0,001**
	Yok	17 (30,4)	24 (85,7)	
İskemik kalp hastalığı	Var	5 (8,9)	2 (7,1)	<sup>f</sup> 1,000
	Yok	51 (91,1)	26 (92,9)	
Diğer ek hastalık	Var	15 (26,8)	1 (3,6)	<sup>e</sup> 0,024*
	Yok	41 (73,2)	27 (96,4)	
<b>Kullanılan ilaçlar</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
ACE inh. veya ARB kullanımı	Var	21 (37,5)	3 (10,7)	<sup>e</sup> 0,021*
	Yok	35 (62,5)	25 (89,3)	
KKB kullanımı	Var	24 (42,9)	2 (7,1)	<sup>e</sup> 0,002**
	Yok	32 (57,1)	26 (92,9)	

Diüretik kullanımı	Var	9 (16,1)	0 (0)	<i>f</i> 0,026*
	Yok	47 (83,9)	28 (100)	
Diğer anti hipertansif ajan kullanımı	Var	9 (16,1)	0 (0)	<i>f</i> 0,026*
	Yok	47 (83,9)	28 (100)	

<sup>e</sup>Yates' Continuity Correction Test<sup>f</sup>Fisher's Exact Test\**p*<0.05\*\**p*<0.01**İki grup laboratuvar incelemeleri açısından kıyaslandığında;**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında üre, kreatinin, potasyum ve ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. İki grup arasında sodyum, kalsiyum, total protein, glukoz, CRP, ferritin, WBC, hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), platelet sayısı (Plt), total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** ODPB hastaları ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	ODPBH (n=56)	Kontrol (n=28)	<i>p</i>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Üre (mg/dL)	57,91±38,72 (45,2)	29,44±9,43 (28,4)	<i>b</i> 0,001**
Kreatinin (mg/dL)	1,79±1,35 (1,3)	0,77±0,16 (0,8)	<i>b</i> 0,001**
Sodyum (mEq/L)	139,89±2,25 (140)	140,68±2,39 (141)	<i>a</i> 0,143
Potasyum (mmol/L)	4,68±0,43 (4,7)	4,33±0,38 (4,4)	<i>a</i> 0,001**
Kalsiyum (mg/dL)	9,41±0,47 (9,4)	9,66±0,53 (9,6)	<i>b</i> 0,056
Ürik asit (mg/dL)	6,03±1,67 (6,3)	4,96±1,11 (4,9)	<i>a</i> 0,003**
Total protein (g/dL)	7,33±0,51 (7,4)	7,17±0,43 (7,2)	<i>a</i> 0,168
Albumin (g/dL)	4,22±0,26 (4,3)	4,42±0,26 (4,5)	<i>a</i> 0,001**
Glukoz (mg/dL)	94,00±9,19 (91,4)	96,64±13,46 (94,5)	<i>a</i> 0,354
CRP (mg/L)	11,09±38,80 (2,5)	4,59±5,16 (3,6)	<i>b</i> 0,700
Ferritin (ng/mL)	59,80±82,77 (38,3)	43,20±29,23 (37)	<i>b</i> 0,857
WBC (10 <sup>9</sup> /uL)	6,87±1,78 (6,6)	6,99±2,02 (7,3)	<i>a</i> 0,772
HGB (g/dL)	12,94±1,73 (13,1)	13,59±1,59 (13,3)	<i>a</i> 0,104
HCT (%)	39,24±4,84 (39,8)	41,29±4,36 (40,5)	<i>a</i> 0,063
PLT(10 <sup>9</sup> /L)	249,25±64,4 (240,5)	247,71±63,62 (243,5)	<i>a</i> 0,918
Total kolesterol (mg/dL)	201,82±46,24 (194,5)	207,33±30,54 (213,8)	<i>a</i> 0,570
LDL (mg/dL)	127,68±36,59 (120,1)	120,96±28,57 (120,5)	<i>a</i> 0,398
HDL (mg/dL)	47,14±10,52 (45,9)	46,71±9,30 (45,6)	<i>a</i> 0,856
Trigliserid (mg/dL)	134,46±64,05 (112,9)	166,72±88,99 (156,5)	<i>a</i> 0,060

<sup>a</sup>Student *t* Test<sup>b</sup>Mann Whitney *U* Test\**p*<0.05\*\**p*<0.01

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre, spot idrarda protein düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, spot idrarda kreatinin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmış olup bunun

bir sonucu olarak spot idrarda protein-spot idrarda kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.6, Şekil 4.4).

**Tablo 4.6.** ODPB hastaları ve kontrol grubunun proteinüri açısından değerlendirilmesi

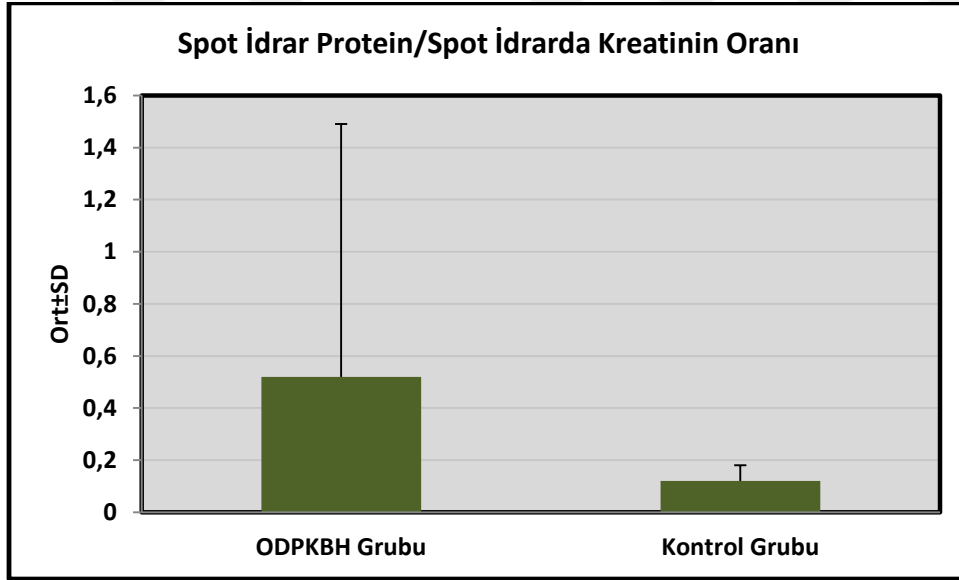
	<b>ODPBH (n=56)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Spot idrar protein (mg/dL)	49,33±101,61 (28)	19,16±11,36 (17,4)	<sup>b</sup> <b>0,012*</b>
Spot idrar kreatinin (mg/dL)	121,74±78,88 (100,5)	163,01±62,44 (167,6)	<sup>a</sup> <b>0,020*</b>
Spot idrar protein/spot idrarda kreatinin oranı	0,52±0,97 (0,2)	0,12±0,06 (0,1)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

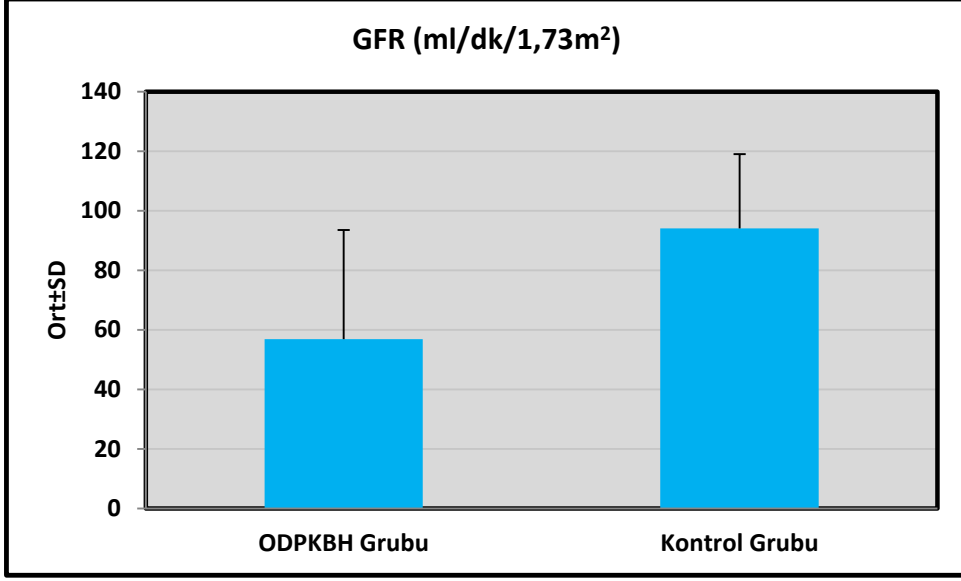


**Şekil 4.4.** ODPB hastaları ve kontrol grubunda proteinüri düzeyi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre, MDRD formülüne göre hesaplanan GFR düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo 4.7, Şekil 4.5).

**Tablo 4.7.** ODPB hastaları ve kontrol grubunun GFR açısından değerlendirilmesi

	<b>ODPBH (n=56)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	56,83±36,75 (50,5)	94,11±24,96 (92,6)	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>



Şekil 4.5. ODPB hastaları ve kontrol grubunda GFR düzeyi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre spot idrarda podocin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.8, Şekil 4.6).

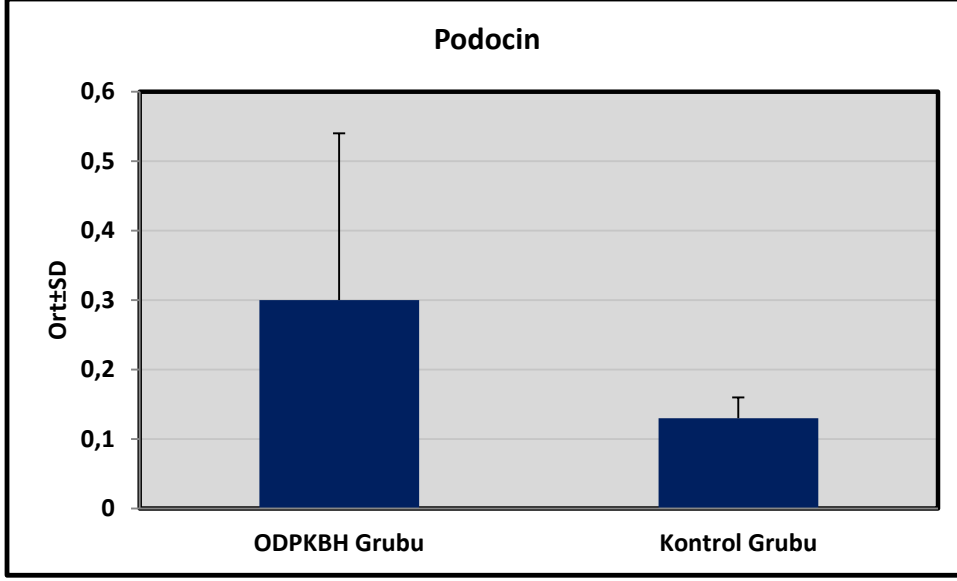
**Tablo 4.8.** ODPB hastaları ve kontrol grubunun podocin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	<b>ODPBH (n=56)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocin	0,30±0,24 (0,2)	0,13±0,03 (0,1)	<sup>b</sup> 0,001**

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\*p<0.01



Şekil 4.6. ODPB hastaları ve kontrol grubunda spot idrar podocin düzeyi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kontrol grubuna göre spot idrarda podocalyxin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.9, Şekil 4.7).

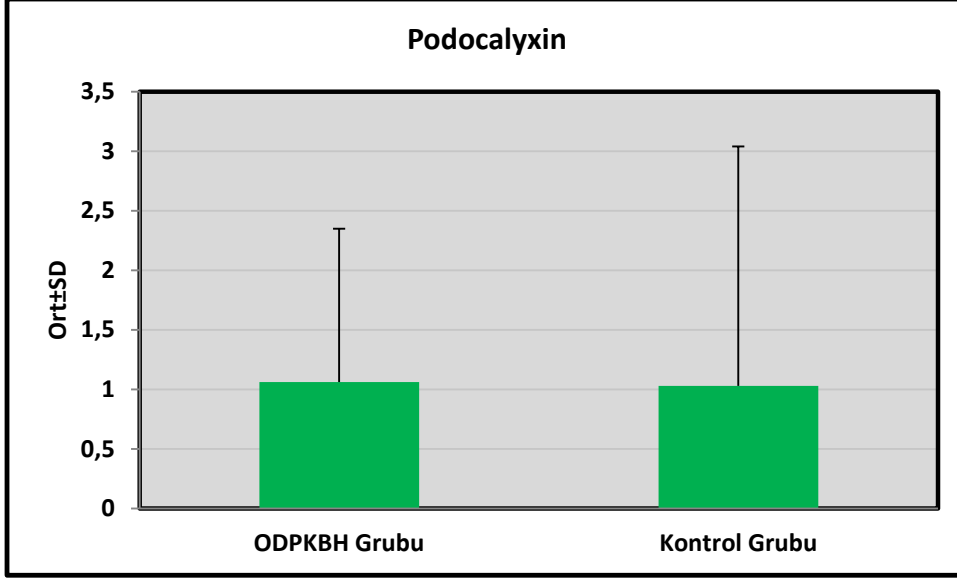
Tablo 4.9. ODPB hastaları ve kontrol grubunun podocalyxin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	ODPBH (n=56)	Kontrol (n=28)	<i>p</i>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocalyxin	1,06±1,29 (0,6)	1,03±2,01 (0,4)	<sup>b</sup> 0,013*

<sup>a</sup>Student *t* Test

<sup>b</sup>Mann Whitney *U* Test

\**p*<0.05



Şekil 4.7. ODPB hastaları ve kontrol grubunda spot idrar podocalyxin düzeyi

Podocin ile podocalyxin ölçümleri arasında pozitif yönde %37,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:0,373$ ;  $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4.10).

Podocin ile GFR ölçümleri arasında negatif yönde %30,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r:-0,308$ ;  $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 4.10).

Podocalyxin ile GFR ölçümleri arasında negatif yönde %23,9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın düzeyde ilişki saptanmıştır ( $r:-0,239$ ;  $p=0,076$ ;  $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** ODPB hastalarında podocin, podocalyxin ve GFR düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>r</i>	<i>p</i>
Podocin - Podocalyxin	0,373	<b>0,005**</b>
Podocin - GFR	-0,308	<b>0,021*</b>
Podocalyxin - GFR	-0,239	0,076

**Otozomal dominant polistik böbrek hastaları GFR düzeyi <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve GFR >60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> şeklinde iki gruba ayrılıp incelendiğinde;**

İki grup arasında ODPBH hastalık süresi, HT'si olanlarda HT hastalık süresi, ailede ODPBH öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (p>0.05) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11:** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ODPBH hastalık süresi, HT hastalık süresi ve aile öyküsü varlığına ilişkin değerlendirmeler

		ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup>		ODPBH GFR>60ml/dk/1.73m <sup>2</sup>		p
		n	Ort±SD (Medyan)	n	Ort±SD (Medyan)	
Hastalık süresi (ay)		29	119,93±83,25 (120)	27	90,41±67,09 (96)	<sup>b</sup> 0,170
Hipertansiyon süresi (yıl)		27	8,72±6,08 (9)	12	7,25±4,22 (5,5)	<sup>b</sup> 0,714
		n	%	n	%	
Aile öyküsü	Var	25	89,3	26	96,3	<sup>f</sup> 0,615
	Yok	3	10,7	1	3,7	

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>f</sup>Fisher's Exact Test

(Aile öyküsü bilinmeyen bir olgu istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır)

İki grup nefrolitiazis görülme sıklığı ve böbrek dışı klinik bulguların (böbrek dışı organ kistleri, intrakranial anevrizma, kalp kapak patolojileri, kolon divertikülleri, karın ön duvarı hernileri) görülme sıklıkları açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p>0.05) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12:** ODPB hastalarının (GFR düzeyine göre) nefrolitiazis ve böbrek dışı klinik bulguların görülme sıklığı açısından değerlendirilmesi

	ODPBH, GFR<60ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)	ODPBH, GFR>60ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	p
	n (%)	n (%)	
Nefrolitiazis öyküsü	10 (34,5)	8 (29,6)	<sup>e</sup> 0,919
Diğer organ kistleri	14 (48,3)	7 (25,9)	<sup>e</sup> 0,147
Beyinde anevrizma	1 (3,4)	0 (0)	<sup>f</sup> 1,000
Kalp kapak hastalığı	1 (3,4)	2 (7,4)	<sup>f</sup> 0,605
Kolonda divertikül	-	-	-
İnguinal herni	0 (0)	3 (11,1)	<sup>f</sup> 0,106

<sup>e</sup>Yates' Continuity Correction Test

<sup>f</sup>Fisher's Exact Test

**Olgular GFR<60 ml/dk/1.73 ODPBH grubu, GFR>60 ml/dk/1.73 ODPBH grubu ve kontrol grubu şeklinde 3 farklı gruba ayrılarak değerlendirildiğinde;**

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ODPBH grubu ve kontrol grubu olgularının yaşları, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ODPBH grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ODPBH grubu ve kontrol grubu olgularının yaşları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Gruplarda olguların cinsiyet dağılımları, kilo, boy, BKI ölçümleri ve sigara kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Gruplara göre olguların sistolik kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grubun sistolik kan basıncı ölçümleri, hem GFR>60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksek iken ( $p<0.01$ ), GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grubun sistolik kan basıncı ölçümleri de kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksek olarak gözlenmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.13, Şekil 4.8).

Gruplara göre olguların diastolik kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ODPBH ve GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ODPBH grubu olguların diastolik kan basıncı ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.01$ ). GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların diastolik kan basıncı ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.13, Şekil 4.8).

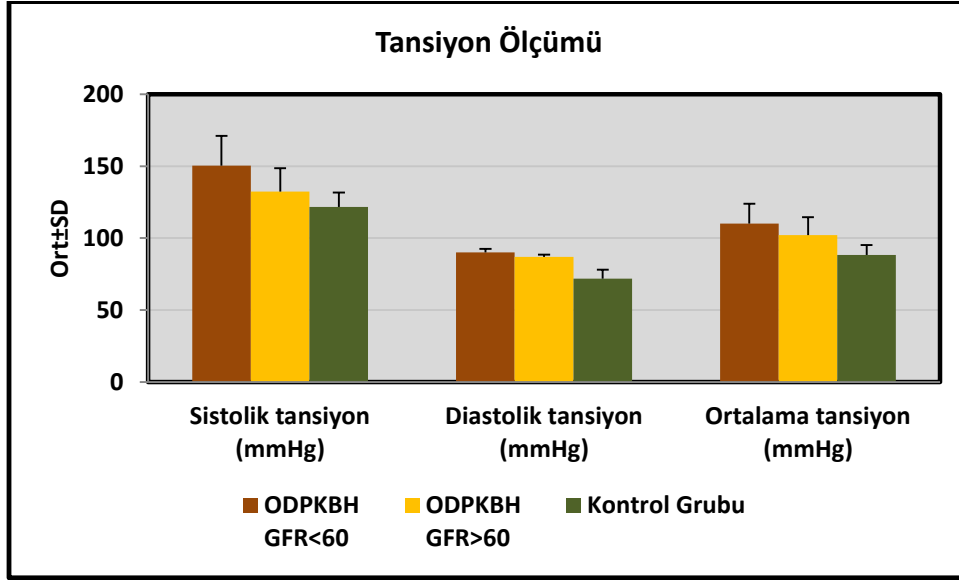
Gruplara göre olguların ortalama kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH gruplarının ortalama kan basıncı ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.01$ ). GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grubun ortalama kan basıncı ölçümlerinin, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgulardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ( $p=0.068$ ) (Tablo 4.13, Şekil 4.8).

**Tablo 4.13.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

	ODPBH GFR <60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)	ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	Kontrol (n=28)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Sistolik tansiyon (mmHg)	150,38±20,71	132,41±16,25	121,61±10,10	<sup>c</sup> 0,001**
Diastolik tansiyon (mmHg)	90,00±12,55	87,04±11,37	71,79±6,27	<sup>c</sup> 0,001**
Ortalama tansiyon (mmHg)	110,13±13,76	102,16±12,40	88,39±6,84	<sup>c</sup> 0,001**

<sup>c</sup>One-way ANOVA Test

\*\**p*<0.01



**Şekil 4.8.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda kan basıncı ölçümleri

Gruplara göre olgularda HT görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubundaki olgularda HT görülme oranı, kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.01$ ). GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgularda HT görülme oranı da, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14, Şekil 4.9).

Gruplara göre olguların ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgularda ACE inhibitörü veya ARB kullanımı, kontrol grubu

olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.05$ ).  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  grubu olgularda ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranlarının, kontrol grubu olgulardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı olamamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ( $p=0.080$ ).  $GFR<60$  ml/dk/ $1.73m^2$  ve  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  grupları kıyaslandığında ise iki grup arasında ACE inhibitörü veya ARB kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

Gruplara göre olguların KKB kullanım oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR<60$  ml/dk/ $1.73m$  grubu olgularda KKB kullanım oranı,  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m$  ve kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.01$ ).  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m$  ve kontrol grubu kıyaslandığında ise iki grup arasında KKB kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

Gruplara göre olguların diüretik kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR<60$  ml/dk/ $1.73m^2$  grubu olgularda diüretik kullanımı, kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.05$ ).  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  ve kontrol grubu ile  $GFR<60$  ml/dk/ $1.73m^2$  ve  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  grubu ikili olarak kıyaslandığında olgularının diüretik kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

Gruplara göre olguların diğer hipertansif ajanları (alfa bloker, beta bloker gibi) kullanım oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR<60$  ml/dk/ $1.73m^2$  grubu olgularda bu ajanların kullanım oranı,  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  ve kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0.05$ ).  $GFR>60$  ml/dk/ $1.73m^2$  ve kontrol grubu olguların bu ajanları kullanım oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda HT görülme sıklığı ve kullanılan ilaçlara ilişkin değerlendirmeler

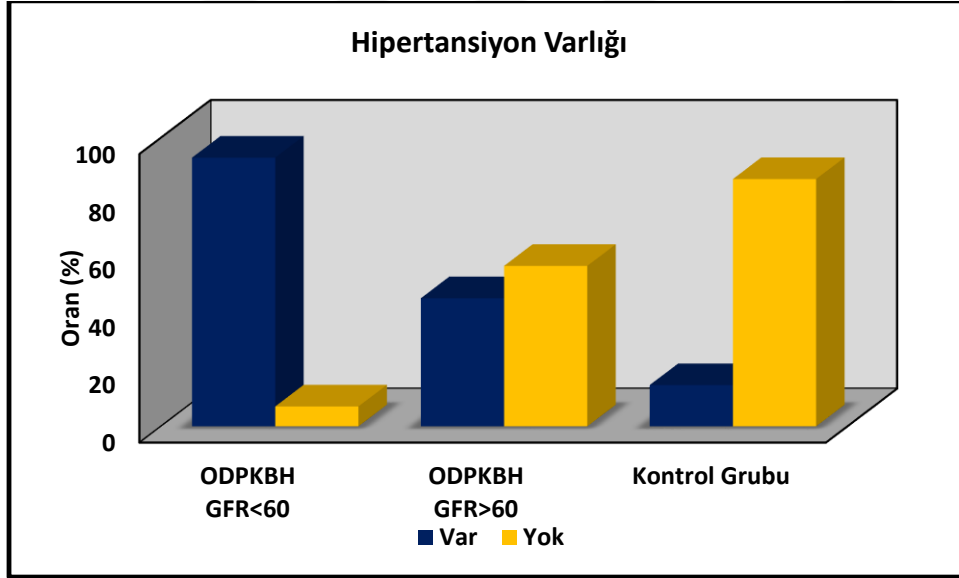
		ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)	ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	Kontrol (n=28)	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
Hipertansiyon	Var	27 (93,1)	12 (44,4)	4 (14,3)	<sup>s</sup> 0,001**
	Yok	2 (6,9)	15 (55,6)	24 (85,7)	
<b>Kullanılan İlaçlar</b>					
ACE inh. veya ARB	Var	12 (41,4)	9 (33,3)	3 (10,7)	<sup>s</sup> 0,030*
	Yok	17 (58,6)	18 (66,7)	25 (89,3)	
KKB	Var	18 (62,1)	6 (22,2)	2 (7,1)	<sup>s</sup> 0,001**
	Yok	11 (37,9)	21 (77,8)	26 (92,9)	
Diüretik	Var	6 (20,7)	3 (11,1)	0 (0)	<sup>h</sup> 0,031*
	Yok	23 (79,3)	24 (88,9)	28 (100)	
Diğer anti hipertansif ajanlar	Var	8 (27,6)	1 (3,7)	0 (0)	<sup>h</sup> 0,002**
	Yok	21 (72,4)	26 (96,3)	28 (100)	

<sup>s</sup>Pearson Ki-kare Test

<sup>h</sup>Fisher-Freeman-Halton Test

\**p*<0.05

\*\**p*<0.01



**Şekil 4.9.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda HT görülme sıklığı

Gruplara göre olguların üre, kreatinin ve ürik asit ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların üre, kreatinin ve ürik asit ölçümleri, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir (*p*<0.01, *p*<0.01,

$p < 0.01$ ).  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve kontrol grubu üre, kreatinin ve ürik asit ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplara göre olguların potasyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların potasyum ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ).  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların potasyum ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplara göre olguların albumin ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların albumin ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p < 0.01$ ).  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ile  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grupları ve  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ile kontrol grubu ikili gruplar halinde kıyaslandığında olguların albumin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplara göre olguların sodyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ve kontrol grubu olguların sodyum ölçümleri,  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.05$ ).  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ve kontrol grubu olguların sodyum ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplarda olguların glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, total protein, kalsiyum ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplara göre olguların WBC, Hgb, Hct ve Plt ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.15).

Gruplara göre olguların ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p = 0.014$ ;  $p < 0.05$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre;  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların ferritin ölçümleri,  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.01$ ).  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve kontrol grubu olguların ferritin ölçümleri ile

GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ve kontrol grubu olguların ferritin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)	ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	Kontrol (n=28)	<i>p</i>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Üre (mg/dL)	82,26±39,78 (77,6)	31,76±9,80 (32,2)	29,44±9,43 (28,4)	<sup>d</sup> 0,001**
Kreatinin (mg/dL)	2,68±1,37 (2,3)	0,84±0,21 (0,9)	0,77±0,16 (0,8)	<sup>d</sup> 0,001**
Sodyum (mEq/L)	140,59±2,37 (141)	139,15±1,88 (139)	140,68±2,39(141)	<sup>c</sup> 0,021*
Potasyum(mmol/L)	4,76±0,42 (4,8)	4,60±0,43 (4,6)	4,33±0,38 (4,4)	<sup>c</sup> 0,001**
Kalsiyum (mg/dL)	9,36±0,54 (9,4)	9,46±0,37 (9,5)	9,66±0,53 (9,6)	<sup>d</sup> 0,116
Ürik asit (mg/dL)	7,01±1,13 (6,8)	4,97±1,50 (4,8)	4,96±1,11 (4,9)	<sup>c</sup> 0,001**
Total protein(g/dL)	7,44±0,57 (7,5)	7,21±0,43 (7,3)	7,17±0,43 (7,2)	<sup>c</sup> 0,090
Albumin (g/dL)	4,16±0,22 (4,2)	4,29±0,28 (4,3)	4,42±0,26 (4,5)	<sup>c</sup> 0,001**
Glukoz (mg/dL)	94,19±10,18 (93)	93,79±8,18 (91)	96,64±13,46(94,5)	<sup>c</sup> 0,570
CRP (mg/L)	13,98±50,89 (2,7)	7,87±18,15 (2,1)	4,59±5,16 (3,6)	<sup>d</sup> 0,646
Ferritin (ng/mL)	85,27±107,52(51,4)	32,45±23,25 (26,9)	43,20±29,23 (37)	<sup>d</sup> 0,014*
WBC (10 <sup>9</sup> /uL)	6,62±1,77 (6,5)	7,13±1,79 (7,2)	6,99±2,02 (7,3)	<sup>c</sup> 0,567
Hgb (g/dL)	12,58±1,82 (12,7)	13,34±1,57 (13,3)	13,59±1,59 (13,3)	<sup>c</sup> 0,064
Hct (%)	38,31±5,45 (39)	40,24±3,96 (39,9)	41,29±4,36 (40,5)	<sup>c</sup> 0,054
Plt (10 <sup>9</sup> /L)	241,79±79,09 (222)	257,26±43,68(255)	247,71±63,62(243)	<sup>c</sup> 0,613
Total kolesterol (mg/dL)	200,61±43,99(193)	203,12±49,35(196)	207,33±30,54(213)	<sup>c</sup> 0,831
LDL (mg/dL)	128,43±34,76(122)	126,88±39,12(118)	120,96±28,57(120)	<sup>c</sup> 0,691
HDL (mg/dL)	46,00±10,56 (44,2)	48,35±10,54 (48,6)	46,71±9,30 (45,6)	<sup>c</sup> 0,678
Trigliserid (mg/dL)	130,88±51,82(115)	138,31±75,87(110)	166,72±88,99(156)	<sup>c</sup> 0,162

<sup>c</sup>One-way ANOVA Test

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\**p*<0.05

\*\**p*<0.01

Gruplara göre olguların spot idrar protein / spot idrarda kreatinin oranı değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgularda bu oran, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ve kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p<0.01). Bu oran GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olgularda da kontrol grubu olgularından anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır (p<0.01) (Tablo 4.16, Şekil 4.10).

**Tablo 4.16.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda proteinüriye ilişkin değerlendirmeler

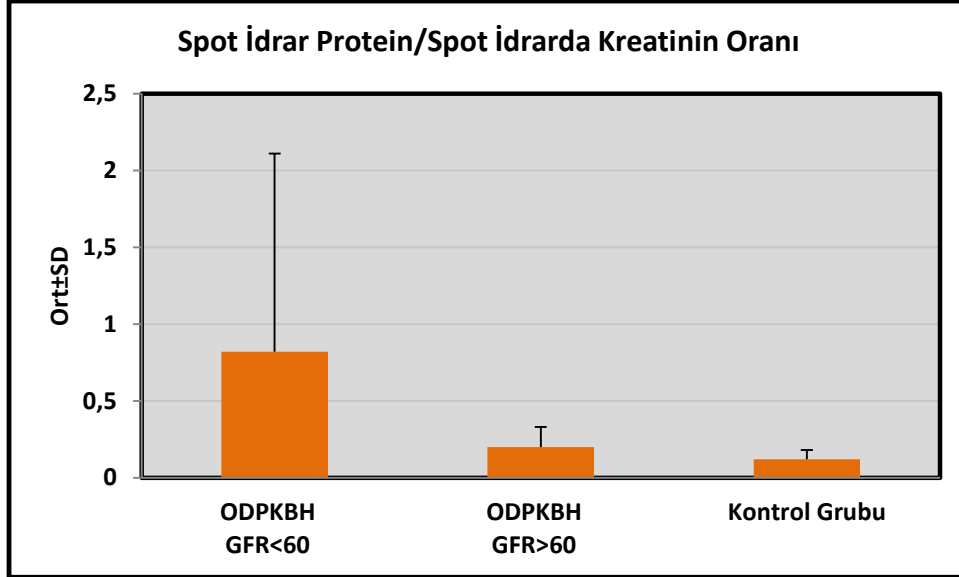
	<b>ODPBH GFR&lt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=29)</b>	<b>ODPBH GFR&gt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=27)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Spot idrar protein/spot idrarda kreatinin oranı	0,82±1,29 (0,4)	0,20±0,13 (0,2)	0,12±0,06 (0,1)	<sup>d</sup> <b>0,001**</b>

<sup>c</sup>One-way ANOVA Test

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*p<0.05

\*\*p<0.01



**Şekil 4.10.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda proteinüri düzeyi

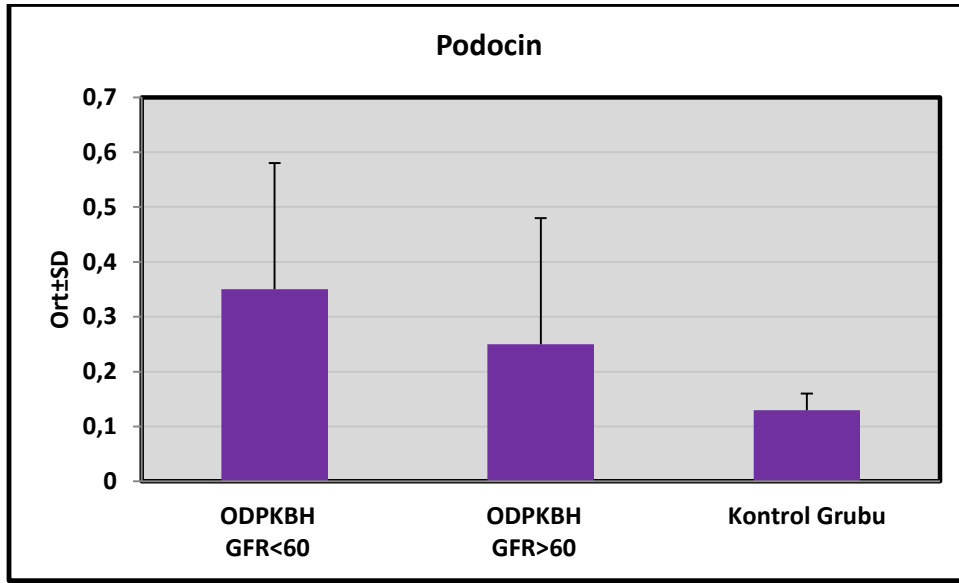
Gruplara göre olguların podocin ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların podocin ölçümleri, GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu ve kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0.01, p<0.01). GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların podocin ölçümleri de, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p<0.01) (Tablo 4.17, Şekil 4.11).

**Tablo 4.17.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda podocin düzeylerine ilişkin değerlendirmeler

	<b>ODPBH GFR&lt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=29)</b>	<b>ODPBH GFR&gt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=27)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocin	0,35±0,23 (0,3)	0,25±0,23 (0,2)	0,13±0,03 (0,1)	<sup>d</sup> <b>0,001**</b>

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*\*p<0.01



**Şekil 4.11.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda spot idrar podocin düzeyi

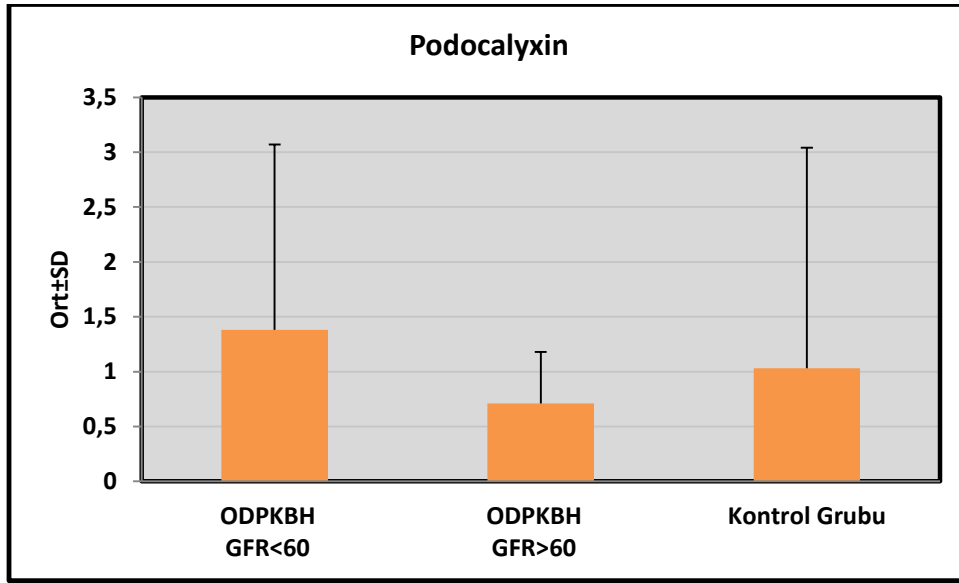
Gruplara göre olguların podocalyxin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların podocalyxin ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.05). GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların podocalyxin ölçümlerinin kontrol grubu olgulardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur (p=0.077). GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ve GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grubu olguların podocalyxin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.18, Şekil 4.12).

**Tablo 4.18.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda podocalyxin düzeylerine ilişkin değerlendirmeler

	<b>ODPBH GFR&lt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=29)</b>	<b>ODPBH GFR&gt;60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> (n=27)</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocalyxin	1,38±1,69 (0,7)	0,71±0,47 (0,6)	1,03±2,01 (0,4)	<sup>d</sup> <b>0,028*</b>

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

\*p<0.05



**Şekil 4.12.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) ve kontrol grubunda spot idrar podocalyxin düzeyi

**Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında podocin ve podocalyxin düzeylerinin diğer parametreler ile olan ilişkileri incelendiğinde;**

Cinsiyetlerine göre podocin ve podocalyxin düzeyleri hem GFR <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> grupta olan hem de GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0.05) (Tablo 4.19, Tablo 4.20).

Hem GFR <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de GFR >60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruplarda podocin düzeyi ile yaş arasında negatif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r:-0.445 ve r: -0.425; p<0.05) (Tablo 4.19, Şekil 4.13). İki grupta da podocalyxin ile yaş

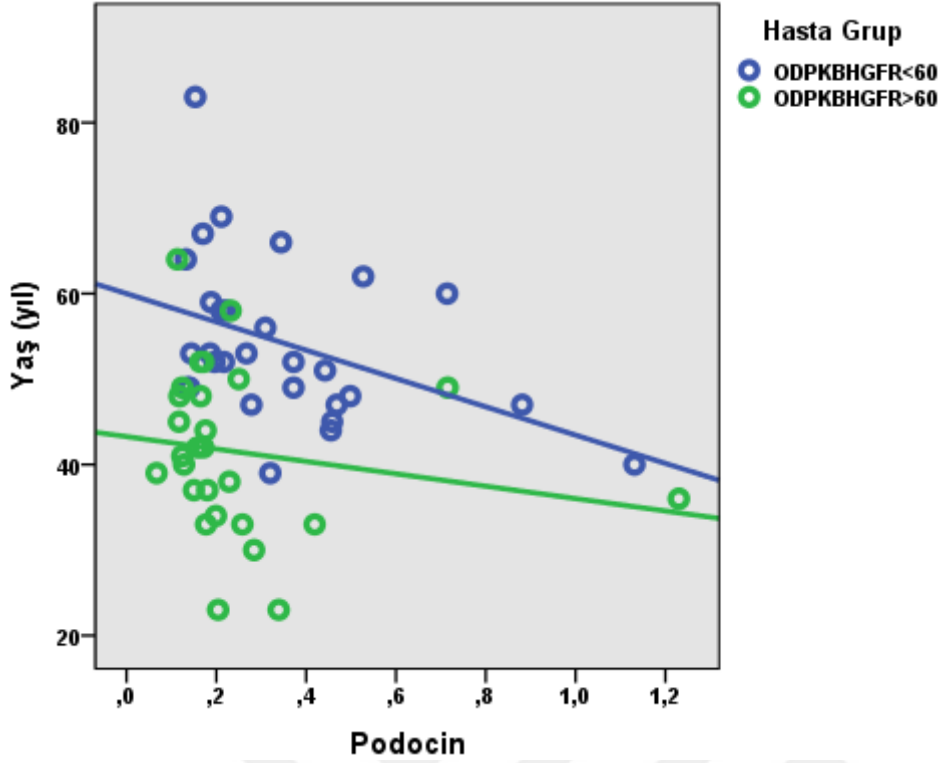
arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.20, Şekil 4.14).

Hem GFR  $<60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de GFR  $>60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruplarda podocin ve podocalyxin düzeyleri ile BKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, ODPBH hastalık süresi ve HT hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.19, Tablo 4.20).

**Tablo 4.19.** ODPBH hastalarında (GFR düzeyine) göre yaş, kan basıncı ölçümleri, BKİ, ODPBH hastalık süresi ve HT hastalık süresi ile podocin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)		ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	
	Podocin		Podocin	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,445	<b>0,016*</b>	-0,425	<b>0,027*</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,006	0,974	-0,225	0,258
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,111	0,568	-0,102	0,614
Ortalama kan basıncı (mmHg)	0,084	0,664	-0,106	0,598
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,199	0,300	-0,120	0,550
ODPBH hastalık süresi (yıl)	-0,137	0,479	-0,317	0,107
HT hastalık süresi (yıl)	0,175	0,382	-0,014	0,965

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı \* $p<0.05$

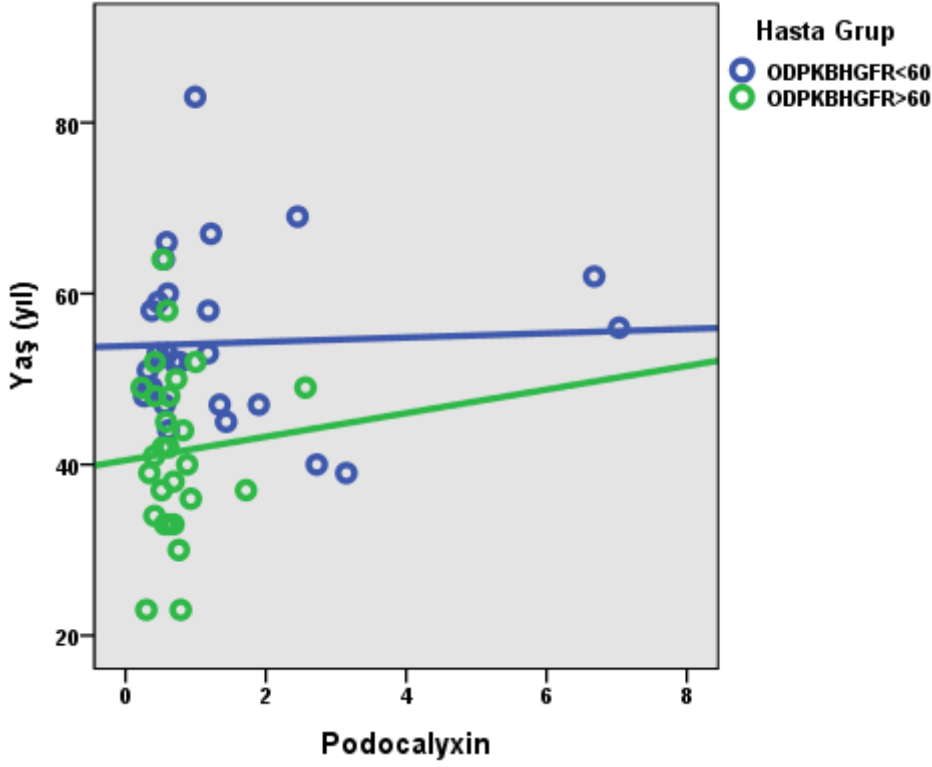


**Şekil 4.13.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocin düzeyi ve yaş arasındaki ilişki

**Tablo 4.20.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) yaş, kan basıncı ölçümleri, BKİ, ODPBH hastalık süresi ve HT hastalık süresi ile podocalyxin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)		ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	
	Podocalyxin		Podocalyxin	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,012	0,949	-0,029	0,885
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,031	0,873	0,096	0,632
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-0,105	0,587	0,121	0,546
Ortalama kan basıncı (mmHg)	-0,072	0,710	0,134	0,506
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,199	0,300	-0,029	0,885
ODPBH hastalık süresi (yıl)	-0,137	0,479	-0,264	0,184
HT hastalık süresi (yıl)	0,175	0,382	-0,127	0,694

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı \*p<0.05



**Şekil 4.14.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocalyxin düzeyi ile yaş arasındaki ilişki

ACE inh., ARB, KKB ve diğer anti hipertansif ajanların kullanımına göre podocin ve podocalyxin düzeyleri hem GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0.05).

GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta diüretik kullanımına göre podocin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05); diüretik kullananların podocalyxin düzeylerinin kullanmayanlardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). GFR >60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta ise diüretik kullanımına bağlı olarak podocin ve podocalyxin düzeyleri gruplarda kişi sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

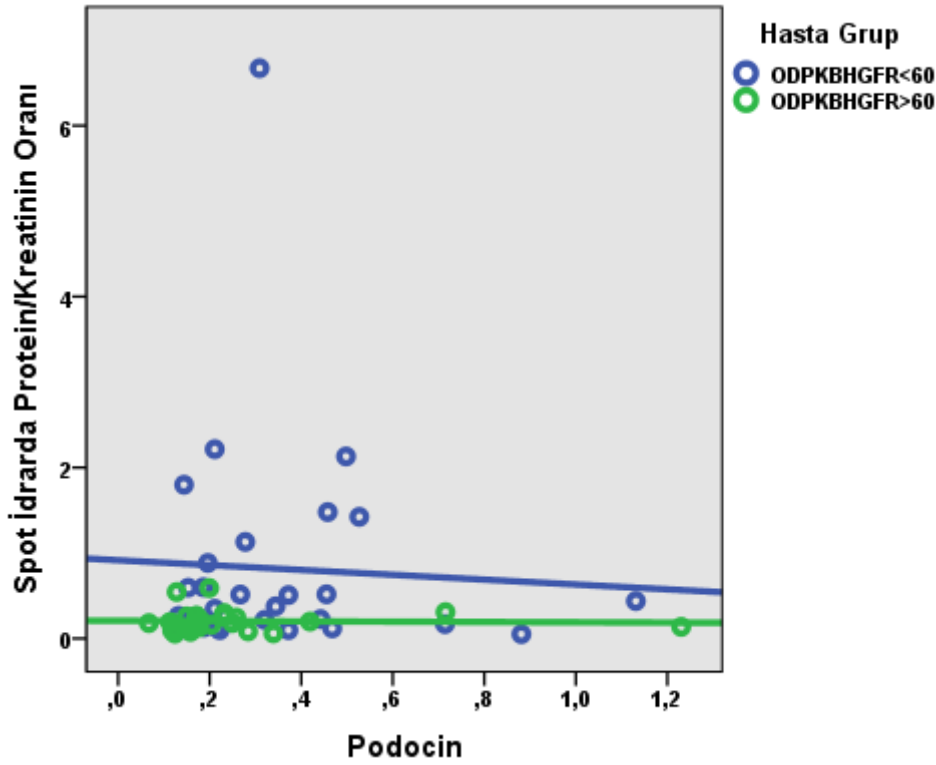
Hem GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan gruplarda nefrolitiazis ve diğer organ kistleri varlığına göre podocin ve podocalyxin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). İki grupta da beyinde anevrizma, kalp kapak hastalığı, kolonda divertikül ve batın ön duvarı hernileri varlığına ilişkin podocin ve podocalyxin düzeyleri, vaka sayısının az olması sebebiyle değerlendirilememiştir.

Hem  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hasta gruplarında spot idrarda protein / spot idrarda kreatinin oranı ile spot idrar podocin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.21, Şekil 4.15).

**Tablo 4.21.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocin ve proteinüri arasındaki ilişki

	ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)		ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	
	Podocin		Podocin	
	r	p	r	p
Spot idrar protein / spot idrarda kreatinin oranı	-0,013	0,948	0,151	0,451

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı \* $p < 0.05$



**Şekil 4.15.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocin ve proteinüri arasındaki ilişki

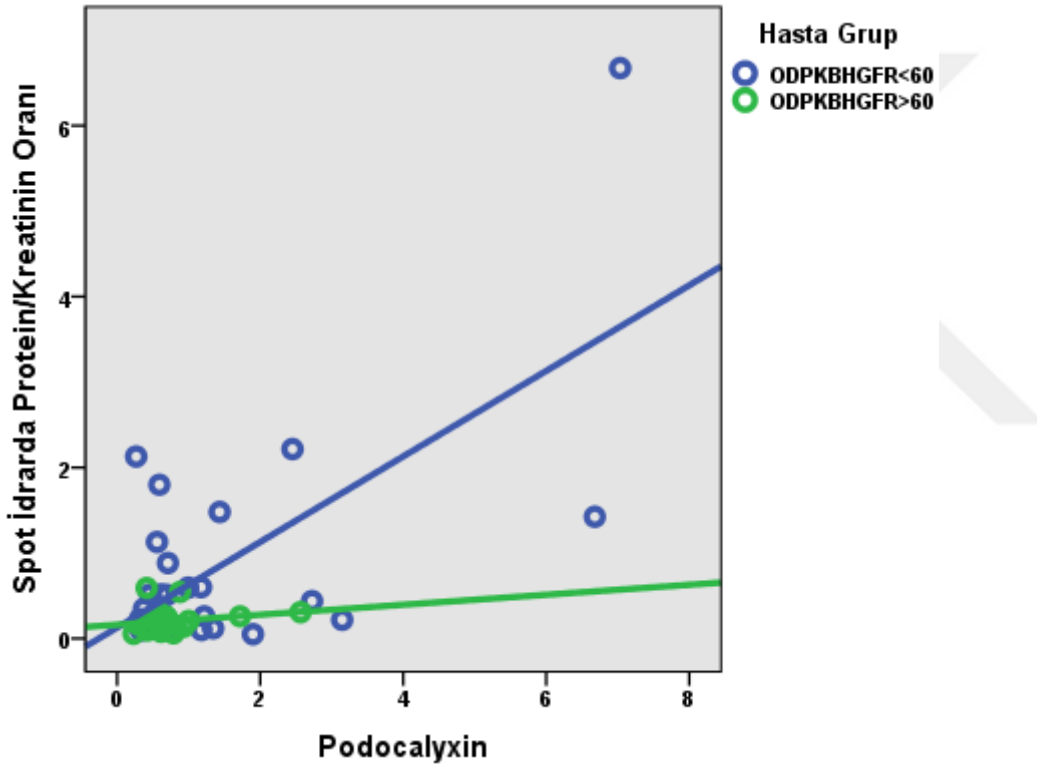
Hem  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hem de  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> hasta grubunda spot idrarda protein / spot idrarda kreatinin oranı ile podocalyxin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.22, Şekil 4.16).

**Tablo 4.22.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocalyxin ve proteinüri arasındaki ilişki

	ODPBH GFR<60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)		ODPBH GFR>60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	
	Podocalyxin		Podocalyxin	
	r	p	r	p
Spot idrarda protein/ spot idrarda kreatinin oranı	0,215	0,262	0,243	0,221

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

\*p<0.05



**Şekil 4.16.** ODPB hastalarında (GFR düzeyine göre) spot idrar podocalyxin ve proteinüri arasındaki ilişki

**Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları HT varlığına göre değerlendirildiğinde:**

Hipertansiyon görülen olguların yaş ortalamasının, HT görülmeyenlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p=0.001$ ,  $p<0.01$ ); cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Hipertansiyon görülen hastaların HT görülmeyen hastalara göre daha kilolu oluşu ve bu hastaların BKİ değerlerinin daha

yüksek oluşu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değerlendirilmiştir ( $p<0.01$ ). İki grup arasında sigara kullanım durumu ve ODPBH aile öyküsü varlığı durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** ODPB hastalarının HT varlığına göre değerlendirilmesi

		Hipertansiyon (+) (n=39)	Hipertansiyon (-) (n=17)	
		Ort±SD	Ort±SD	<i>p</i>
Yaş (yıl)		52,21±10,14	38,59±8,48	<sup>a</sup> 0,001**
Boy (cm)		164,74±9,22	162,53±9,53	<sup>a</sup> 0,417
Kilo (kg)		80,16±13,29	65,95±16,81	<sup>a</sup> 0,001**
BKI (kg/m <sup>2</sup> )		29,66±5,23	24,92±5,55	<sup>a</sup> 0,003**
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	22 (56,4)	13 (76,5)	<sup>e</sup> 0,260
	Erkek	17 (43,6)	4 (23,5)	
Sigara kullanımı	Hiç içmemiş	21 (53,8)	9 (52,9)	<sup>h</sup> 0,231
	Halen içiyor	7 (17,9)	6 (35,3)	
	Bırakmış	11 (28,2)	2 (11,8)	
Aile öyküsü	Var	35 (92,1)	16 (94,1)	<sup>h</sup> 1,000
	Yok	3 (7,9)	1 (5,9)	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\* $p<0.01$

<sup>h</sup>Fisher-Freeman-Halton Test

<sup>e</sup>Yates' Continuity Correction Test

Aile öyküsü bilinmeyen bir olgu istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır

Hipertansiyon görülen olgularda HT görülmeyen olgulara göre ODPBH hastalık süresi anlamlı düzeyde daha uzun saptanmıştır ( $p=0,003$ ,  $p<0.01$ ) (Tablo 4.24, Şekil 4.17).

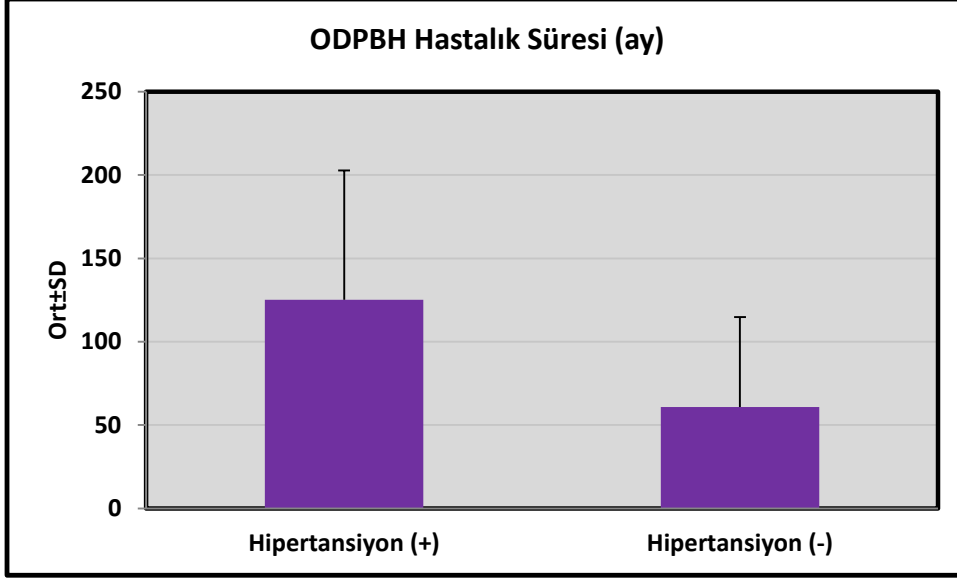
**Tablo 4.24.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) ODPBH hastalık süresine ilişkin değerlendirmeler

	Hipertansiyon (+) (n=39)	Hipertansiyon (-) (n=17)	
	Ort±SD	Ort±SD	<i>p</i>
ODPBH hastalık süresi (ay)	125,23±77,43 (120)	60,88±53,84 (53)	<sup>b</sup> 0,003**

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\* $p<0.01$

\* $p<0.05$



**Şekil 4.17.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) ODPBH hastalık süresinin değerlendirilmesi

Hipertansiyon görülen olgularda HT görülmeyen olgulara göre sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı anlamlı düzeyde daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) kan basıncı ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

	Hipertansiyon (+)	Hipertansiyon (-)	<i>p</i>
	(n=39)	(n=17)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sistolik tansiyon (mmHg)	148,49±20,05	126,18±11,80	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>
Diastolik tansiyon (mmHg)	90,77±11,96	83,53±10,72	<sup>a</sup> <b>0,036*</b>
Ortalama tansiyon (mmHg)	110,00±12,27	97,74±10,34	<sup>a</sup> <b>0,001**</b>

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

\*\**p*<0.01

\**p*<0.05

Hipertansiyon görülen olgularda diğer organ kistlerinin görülme oranı HT görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde daha yüksek olup (*p*=0.02, *p*<0.05); iki grup arasında nefrolitiazis, beyin anevrizması, kalp kapak hastalığı ve inguinal herni görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (*p*>0.05)

Hipertansiyon varlığına göre olguların spot idrarda protein/spot idrarda kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (*p*>0.05) (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) proteinüri düzeyinin değerlendirilmesi

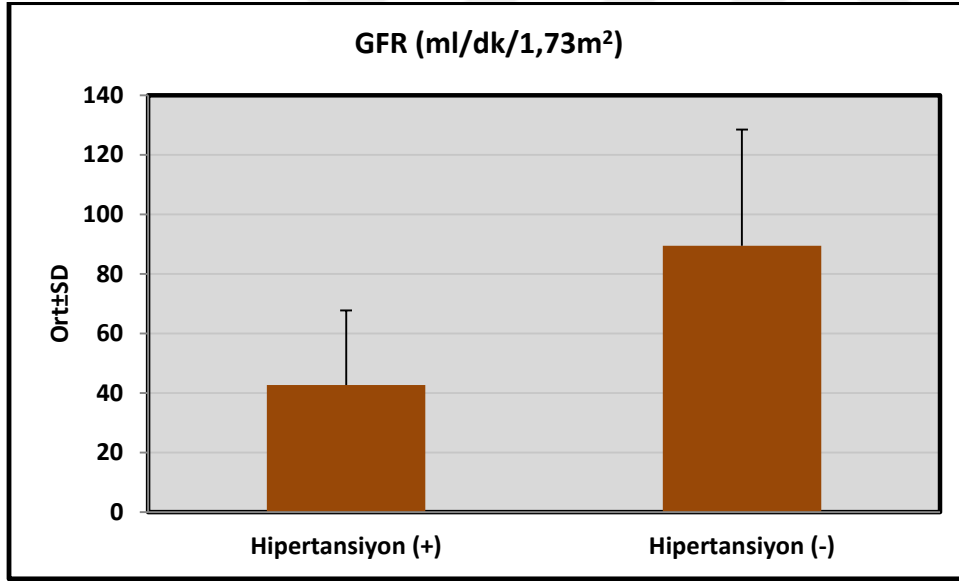
	<b>Hipertansiyon (+)</b> <b>(n=39)</b>	<b>Hipertansiyon (-)</b> <b>(n=17)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
<b>Spot idrarda protein / spot idrarda kreatinin oranı</b>	0,62±1,13 (0,2)	0,29±0,35 (0,2)	<b><sup>b</sup>0,105</b>

Hipertansiyon görülen olguların GFR düzeyleri, HT görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 4.27, Şekil 4.18).

**Tablo 4.27.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) GFR düzeyinin değerlendirilmesi

	<b>Hipertansiyon (+)</b> <b>(n=39)</b>	<b>Hipertansiyon (-)</b> <b>(n=17)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
<b>GFR (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	42,60±25,13 (38,5)	89,46±38,97 (87,4)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>

<sup>a</sup>Student t Test      <sup>b</sup>Mann Whitney U Test      \* $p<0.05$       \*\* $p<0.01$

**Şekil 4.18.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) GFR düzeyinin değerlendirilmesi

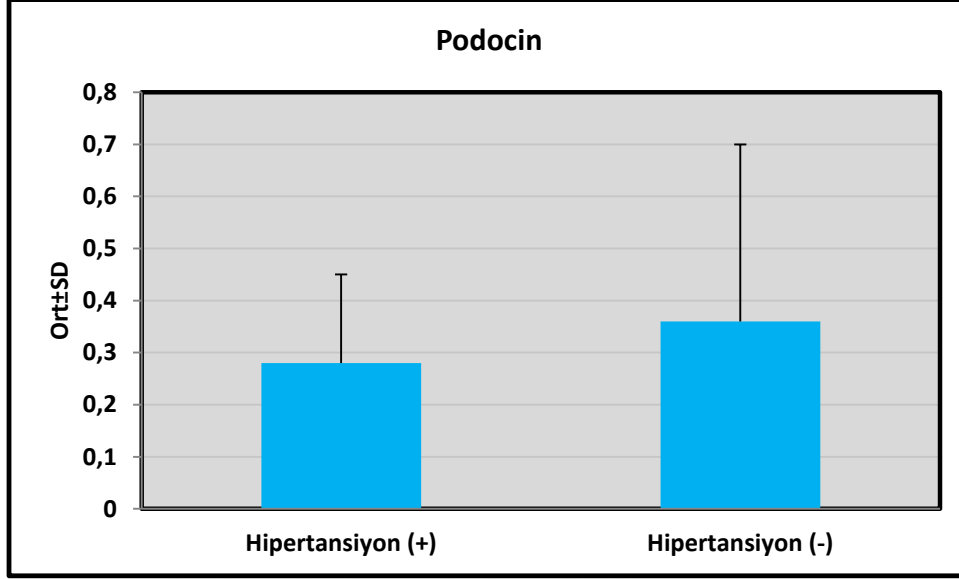
Hipertansiyon varlığına göre olguların podocin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.28, Şekil 4.19).

**Tablo 4.28.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) podocin düzeyine ilişkin değerlendirmeler

	<b>Hipertansiyon (+)</b> <b>(n=39)</b>	<b>Hipertansiyon (-)</b> <b>(n=17)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocin	0,28±0,17 (0,2)	0,36±0,34 (0,2)	<sup>b</sup> 0,986

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test



**Şekil 4.19.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) spot idrar podocin düzeyinin değerlendirilmesi

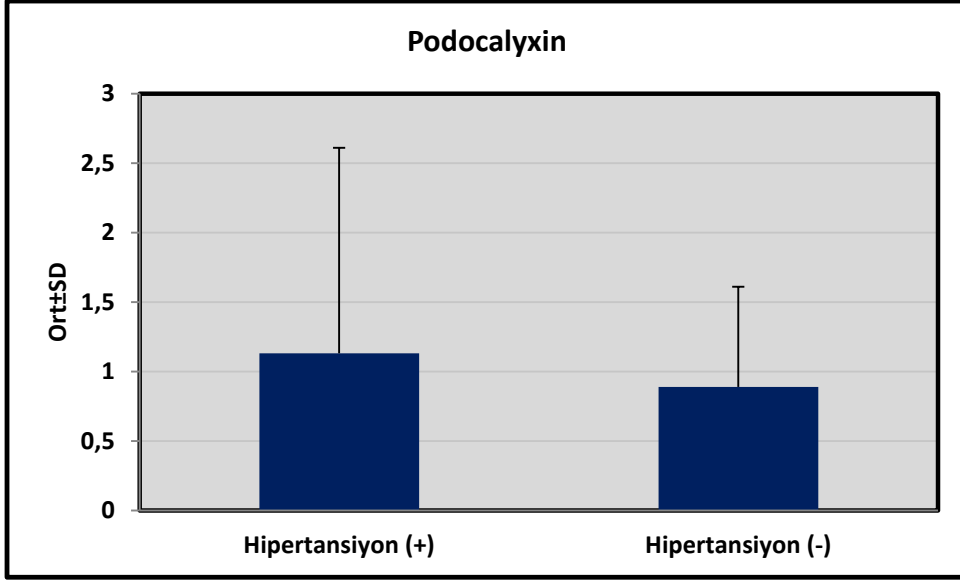
Hipertansiyon varlığına göre olguların podocalyxin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.29, Şekil 4.20).

**Tablo 4.29.** ODPB hastalarında (HT varlığına göre) podocalyxin düzeyine ilişkin değerlendirmeler

	<b>Hipertansiyon (+)</b> <b>(n=39)</b>	<b>Hipertansiyon (-)</b> <b>(n=17)</b>	<b>p</b>
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Podocalyxin	1,13±1,48 (0,6)	0,89±0,72 (0,7)	<sup>b</sup> 0,936

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test



Şekil 4.20. ODPB hastalarında (HT varlığına göre) spot idrar podocalyxin düzeyinin değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı 400-1000 doğumda bir sıklıkla görülen en sık kalıtsal böbrek hastalığı olup böbrek dışında başka organlarda da patolojilere sebebiyet verdiği için sistemik bir hastalık olarak kabul edilir (1,2). Hastaların büyük bir kısmından polikistin-1 proteinini kodlayan PKD1 genindeki, küçük bir kısmından da polikistin-2 proteinini kodlayan PKD2 genindeki mutasyonlar sorumludur (19). Kistlerin gelişiminden tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu, tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu ve anormal ekstraselüler matriks sentezi sorumlu bulunmuştur.

Böbreğin anatomik olarak en küçük fonksiyonel birimi olan nefron glomerul ve renal tubullardan oluşur. Glomerul ise glomeruler kapiller duvarın en dışını oluşturan podositler, glomerul endotel hücreleri ve mezengial hücrelerden oluşur. Podosit ayakları çıkıntılarını birbirine bağlayan SD glomeruler filtrasyon bariyerinde önemli bir yer tutar. Podosit ayakları uzantıları fonksiyonel olarak SD bölgesi, apikal membran bölgesi ve bazal membran bölgesi olarak 3 farklı bölge içerir ve bu bölgelerde özelleşmiş proteinler bulunur. Bu proteinlerden herhangi birindeki bir patoloji podosit fonksiyon ve yapı bozukluğuna ve glomeruler filtrasyon bariyerinde aksamalara yol açar ve bu süreç proteinüri ile sonuçlanır. Hasarlanan podositler apoptozise uğrar ve podosit hasar proteinleri idrara çıkar (5-8). Biz bu çalışmada ODPB hastalarında, podosit SD bölgesinde yer alan proteinlerden olan podocin ve podosit apikal membran bölgesinde yerleşik olan podocalyxin moleküllerinin idrarla atılım düzeylerini ve bunun proteinüri düzeyi ile olan ilişkisini inceledik.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında progressif böbrek fonksiyon kaybına bağlı olarak yıllar içinde kronik böbrek yetmezliğine gidiş olur. Ortalama 60 yaşında hastaların yaklaşık yarısında kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olur (9). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kardiyovasküler patolojiler mortaliteden sorumlu temel patolojiler olup, bu kardiyovasküler patolojilerin temelinde ise HT yatmaktadır. Çalışmamızda ODPB hastalarında HT görülme sıklığı %69,6 olarak saptanmış olup literatürde belirtilen sıklıkla benzer bulunmuştur. Literatürde henüz böbrek yetmezliği gelişmemiş olan hastalarda %50-70, böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda ise neredeyse %100 sıklıkla HT gözlemlendiği ifade edilmekle beraber ülkemizde yapılan bir çalışmada bu sıklık %72,6 olarak bildirilmiştir (10, 54).

Çalışmamızdaki ODPB hastalarının değerlendirilen kan basıncı ölçümleri; HT'si olan hastalarda HT'si olmayan hastalardan ve GFR düzeyi <60 ml/dk/1.73m olan hastalarda GFR düzeyi >60 ml/dk/1.73m olan hastalardan anlamlı düzeyde daha yüksek olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızdaki HT'si olan hastalar, HT'si olmayan hastalara göre daha kilolu ve daha yaşlı olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde HT'si olan hastalarda, HT'si olmayan hastalara göre ODPBH hastalık süresi daha uzun ve GFR düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bilindiği gibi ODPB hastalarında hastalık süresi uzadıkça total böbrek hacmindeki artış ve kistlerin basısına bağlı olarak HT ve böbrek fonksiyon kaybı gelişme olasılığı (GFR düşüşü) artar. HT'si olan bireylerin daha kilolu olmaları ise obezitenin HT gelişme riskini arttırdığı gerçeği ile örtüşmektedir. Obez bireylerde sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAAS aktivasyonu ve sodyum retansiyonuna bağlı olarak HT gelişme riski artmış kabul edilir (162). Çalışma sonuçlarımız literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında hepatik kist görülme sıklığı %80 gibi yüksek bir oranda, pankreas kistleri %20 oranında bildirilmiştir. CRISP çalışmasında karaciğer kisti sıklığı 15-24 yaş arası grupta %58, 25-34 yaş grubunda %85 ve 35-46 yaş grubunda ise %94 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise karaciğer kisti görülme oranı %37,5 olarak bildirilmiştir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında intrakranial anevrizma görülme sıklığı aile öyküsü olmayanlarda %6, aile öyküsü olanlarda ise %20 oranında bildirilmiş olup bizim çalışmamızda bu sıklık %1,8 olarak bulunmuştur (162).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında Hossack ve ark. yaptıkları çalışmada (164), kalp kapak patolojilerinden MVP %15, mitral kapak yetersizliği %30, aort kapak yetersizliği %10-20 ve triküspit kapak prolapsusu %5 sıklıkla bildirilmiş olup bizim çalışmamızda MVP görülme sıklığı %5,4 olarak bildirilmiştir.

Son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş 85 ODPBH hastasında abdominal duvar hernileri görülme sıklığı %45 olarak bildirilmiştir (25% inguinal, 6% insizyonel and 7% paraumbilikal), bizim çalışmamızda ise bu sıklık %5,4 olarak bildirilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında nefrolitiazis sıklığı yaklaşık %20 sıklıkta bildirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda ise bu oran %32,1 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda ODPB hastalarında nefrolitiazis ve böbrek dışı tutulumların görülme sıklığı GFR düzeyinin  $>60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  veya  $<60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olmasıyla bir değişkenlik göstermemiştir. Bizim çalışmamızdaki böbrek dışı klinik bulguların görülme sıklıklarının literatürde belirtilen sıklıklardan daha düşük saptanmasının nedeni; hastaların bu bulgular için ayrıca tetkik edilmemesi ve hastaların daha önce yapılmış olan tetkiklerine dayanarak verdikleri anamnezle yetinmek zorunda kalmamız olabilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında proteinüri sık rastlanan bir bulgu olmakla birlikte, proteinüri düzeyi hastalığın derecesi ile birlikte değişkenlik göstermektedir. Proteinürinin eşlik ettiği hastalarda SDBY'ye gidiş ve renal fonksiyon kaybı daha hızlı olmaktadır. Proteinüri genelde 1 gr'ın altında olup daha büyük düzeylerde görüldüğünde bu hastalığa eşlik eden ikincil durumların araştırılması önerilmektedir (11).

Çalışmamızda proteinüri düzeyi  $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubunda  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubuna ve kontrol grubuna göre,  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Hastalığın böbrek fonksiyon kaybı neticesinde ileri evrelere doğru gidişi ile beraber proteinüri miktarında artış görülmesi beklenen bir durum olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında HT'si olan hastaların GFR düzeyinin, HT'si olmayan hastaların GFR düzeyinden beklendiği şekilde belirgin olarak düşük saptanması, HT varlığının böbrek fonksiyon kaybını hızlandırmasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Fakat HT'si olan ve HT'si olmayan ODPB hastalarında proteinüri düzeyi açısından bir farklılık olmaması ODPB hastalarında proteinüri gelişiminin ve proteinüri düzeyinin sadece HT varlığı veya yokluğu ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bu farklılığın anlamlı olmamasında HT gelişmeyen bazı olguların proteinüri nedeniyle ACE inh veya ARB kullanıyor olması da etkili olabilir.

Literatürde proteinürisi olan ODPB hastalarında proteinürisi olmayan ODPB hastalarına göre HT sıklığı daha fazla olarak bildirilmekle beraber, henüz HT gelişmemiş olgularda da proteinüri gelişebileceği belirtilmiştir (11, 161). Chapman ve ark. (11) 270 hasta ile yaptıkları çalışmalarında,  $>300 \text{ mg/gün}$  proteinürisi olan hastaların hepsinin hipertansif olduğu fakat bu oranın  $<300 \text{ mg/gün}$  proteinürisi olanlarda %67 olduğu ve böbrek fonksiyonları normal normotansif hastaların hiçbirinde  $>300 \text{ mg/gün}$  proteinüri gelişmediği görülmüştür. Aynı çalışmada hipertansif hastaların ise yaklaşık %40'ında  $>300 \text{ mg/gün}$  proteinüri saptanmıştır. Martinez-Vea ve ark. (161) çalışmasında ise henüz HT gelişmemiş ODPB hastalarında mikroalbuminüri sıklığı %19 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi ODPB hastalarında HT varlığı ile proteinüri görülme sıklığı ve miktarının arttığı ama HT olmadan da proteinüri gelişebileceği ve hastalarda aşikar proteinüri meydana geldiğinde çoğunlukla tabloya HT'nin de eşlik ettiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da proteinüri düzeyi yüksek olan hastaların çoğunda tabloya HT eşlik etmekteydi.

Mikroalbuminüri varlığı, esansiyel HT'de olduğu gibi ODPB hastalarında da renal hastalık progresyonu ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmış olduğu alt grup hastalar için belirleyici bir parametre olarak kabul edilir. Çocuk ve genç erişkin bazı ODPB

hastalarında yapılan son gözlemler, bu hastalarda mikroalbuminüri varlığının HT gelişimi için öncül bir patoloji olabileceğini öngörmüştür (161, 165). Esansiyel hipertansiyona bağlı gelişen hipertansif nefroskleroz ile ODPBH arasında benzerlikler olduğu gibi bariz farklılıklar da vardır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında böbrek yetmezliği gelişme oranı ve böbrek yetmezliği geliştiğinde böbrek fonksiyonlarındaki azalma hızı hipertansif nefroskleroza göre çok daha yüksektir. Bu farklılıklar ODPB hastalarında böbrek fonksiyon kaybının sadece HT ile açıklanamayacağını, kist gelişimi ile alakalı diğer faktörlerin de etkili olduğunu açıklar niteliktedir (166).

Tubulointerstisyel hastalıklarda böbrek fonksiyon kaybı düzeyi arttıkça, böbrekteki hasar glomerullere de yansır ve glomerul yapısında yer alan podosit hücrelerinde de hasar oluşturur. Podosit hücre hasarı ise idrarla podosit hücre sayımı ya da podosit yıkım ürünlerinin tespiti ile gösterilebilir. Bu podosit hasar belirteçlerinin üriner atılım düzeylerinin podosit hasar düzeyi ile yakın ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (167, 168). Çalışmamızda podosit SD bölgesinde yer alan podocin ve podosit apikal bölgesinde yerleşik olan podocalyxin proteinlerinin idrarla atılan düzeyleri ölçüldü ve ODPB hastalarında böbrek fonksiyon kapasitesinin azalmasıyla beraber idrarla atılan podocin ve podocalyxin miktarlarında artış olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda spot idrarda ölçülen podocin ve podocalyxin düzeyleri ODPB hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Podocin düzeyi ODPB hastalarında  $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan grupta  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan gruptan ve kontrol grubundan,  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan grupta da kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Podocalyxin düzeyi ise hem  $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubunda hem de  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu yükseklik sadece  $GFR < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan grup için anlamlı düzeydedir. Glomeruler filtrasyon hızı  $< 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH ve  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grupları arasında ise spot idrar podocalyxin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

İdrar podocin düzeyinin  $GFR > 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  olan ODPBH grubunda da kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek saptanması, glomerul hasarının hastalığın sadece ileri aşamalarında değil erken dönemlerinde de meydana geldiğini düşündürmektedir. Bu hastalarda erken dönemdeki glomerul hasarı; hastalığın erken dönemlerinden itibaren tabloya eşlik eden HT ve kistlerin basısına bağlı artmış olan RAAS aktivasyonu ile ortaya çıkan anjiotensin II'nin tubulus hücre proliferasyonunu arttırarak kist oluşumu ve gelişimini

hızlandırması ile açıklanabilir. Değerlendirilen idrar podocalyxin düzeylerinin  $GFR < 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı olup,  $GFR > 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı olmaması, podocalyxin molekülünün podosit dışı birçok hücrelerce de eksprese edilmesi ile açıklanabilir.

Glomeruler filtrasyon hızı düzeyine göre her iki ODPBH grubunda da spot idrar podocin düzeyi yaş ile negatif bir korelasyon göstermekte iken spot idrar podocalyxin düzeyinin yaş ile herhangi bir korelasyonu saptanmamıştır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yaş artışı ile beraber toplam böbrek hacmi artışı ve buna bağlı olarak böbrek fonksiyon kaybı gelişir. Bu böbrek fonksiyon kaybı da podosit hasarını beraberinde getirir. Nakamura ve ark. (169) yaptıkları bir çalışmada diyabet hastalarında normoalbuminürik düzeyde ve kronik böbrek yetmezliği gelişmiş düzeylerde sağlıklı kontrollerde olduğu gibi idrarda podosit hücrelerine (idrarda podosit hücre yüzey proteinlerinden olan podocalyxine karşı monoklonal antikor düzeyi ölçülerek) rastlanmadığını belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada da ileri yaşın glomeruler hipertrofi, podosit hücre kaybı ve podosit dansite kaybı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (170). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yaş artışı ile beraber idrarla saptanan podosit hücre ürünlerinin artması beklenirken azalmış olarak saptanması, böbrek fonksiyon kaybı ile birlikte glomerul sayısında ve dolaylı olarak podosit hücre sayısındaki azalmaya ilave olarak podosit hücrelerinin son evreye kadar farklılaşmış olan ve hasarlandığında proliferasyon yetenekleri olmayan hücreler olması ile açıklanabilir (129). Podocalyxin düzeyi ile yaş arasında böyle bir ilişkinin görülmeşi podocalyxin molekülünün podosit hücresi dışında birçok farklı hücre tarafından da eksprese edilmesi ile açıklanabilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında spot idrarda podocin düzeyi ile spot idrarda podocalyxin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Podosit hücre yapı elemanlarından olan iki molekül de podosit hasarı sonucu podosit apoptozisi ya da podosit hücrelerinin bazal membrandan ayrılması sonucu podosit hasar ürünleri olarak idrara çıkar ve podositopeni oluşur. Her ne kadar podocalyxin podosit dışı birçok farklı hücre grubundan eksprese edilse de, spot idrar podocin düzeyi ile aralarındaki bu ilişki beklenebilir bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında spot idrarda podocin ile GFR düzeyi arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Benzer bir ilişki spot idrarda podocalyxin düzeyi ile GFR düzeyi arasında da mevcut olup bu korelasyon anlamlı düzeyde olmayıp anlamlılığa yakın olarak değerlendirilmiştir. Bu durum glomerul

hasarı oluştukça GFR düzeyinin düşmesi fakat glomerul hasarı ile ortaya çıkan podosit hücre ürünlerinin idrarda saptanan miktarlarındaki artışı ile açıklanabilir. Bu durum Nakamura ve ark. (169) çalışmasında bildirdikleri son dönem böbrek hastalığında idrarda podosit hücrelerinin hiç saptanmaması verisine dayanarak yorumlandığında, bu ilişkinin GFR düzeyi belli bir değerin altına düşecek kadar böbrek fonksiyon kaybı geliştiğinde kaybolması ve hatta belki de tersine dönmesi muhtemel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hem GFR<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH grubunda hem de GFR>60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan ODPBH grubunda spot idrarda podocin ve spot idrarda podocalyxin düzeyleri ile spot idrarda protein / spot idrarda kreatinin oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Diyabetik hastalarda podosit hasar ürünlerinin idrardaki analizleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, podosit hasar ürünlerinin idrarda saptanan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu ama bu belirteçlerin proteinüri düzeyi ve böbrek fonksiyon testleri ile olan ilişkisi konusunda elde edilen sonuçların farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Lioudaki ve ark. (171) normoalbuminürik diyabet hastalarında podosit hasar belirteçlerinin idrardaki düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu ve bu belirteçlerin henüz mikroalbuminüri gelişmemiş olan erken dönem podosit hasarı için birer gösterge olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Diyabet hastalarında podosit hasar belirteçleri ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise sağlıklı kontrollerde, normoalbuminürik diyabet hastaları ve kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olan diyabet hastalarında idrarda podosit ürünlerinin hiç saptanmadığı, mikroalbuminüri gelişmiş diyabet hastalarında %53, makroalbuminüri gelişmiş diyabet hastalarında ise %80 oranında idrarda podosit hasar ürününe rastlandığı belirtilmiştir (169). Aynı çalışmada makroalbuminüri olan diyabet hastalarında podosit hasar belirteçleri düzeylerinin mikroalbuminüri olan diyabet hastalarından daha yüksek düzeyde olduğu fakat idrardaki podosit hasar belirteç düzeyleri ile albuminüri düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir. Erken dönem (mikroalbuminürik) 80 diyabet hastasında sigara içiminin idrarla atılan podosit hücre miktarı üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada diyabet hastalarından 45 tanesinde mikroalbuminüri olmasına rağmen idrarda podosit hücreleri saptanmadığı görülmüştür (172). Zheng ve ark. (146) yaptıkları çalışmada ise farklı evrelerde diyabet hastalarında podosit hasar belirteçlerinden olan podocalyxin, CD2-AP,  $\alpha$ -aktin 4 ve podocin'in mRNA düzeyleri incelenmiş ve diyabet progresyonu ile birlikte podosit hasar belirteç mRNA düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir. Bu belirteçlerin hepsi kreatinin düzeyi ile pozitif korele olup buna

ilave olarak podocalyxin mRNA düzeyi ayrıca GFR düzeyi ile de negatif korele olarak değerlendirilmiştir. Wang ve ark. (173) tarafından nefropati gelişmiş diyabet hastalarında yapılan iki çalışmanın birinde podosit hasar belirteçlerinden olan nefrin, podocin ve synaptopodin mRNA düzeyleri bazal GFR düzeyleri ile korele olarak değerlendirilmiştir. Diğer çalışmada ise nefrin, synaptopodin ve alfa-aktinin-4 mRNA düzeyleri kreatinin, GFR ve proteinüri düzeyleri ile korele iken; podocin mRNA düzeyinin bu parametrelerin hiçbiri ile herhangi bir korelasyonu bulunmamıştır (174). Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi proteinüri varlığı / yokluğu, proteinüri düzeyi veya böbrek fonksiyon kapasitesi düzeyini gösteren parametreler ile podosit hücre sayısı veya podosit hücre elemanları düzeyi arasında her zaman anlamlı bir ilişki görülmeyebilmektedir.

Hipertansiyon olan ve HT olmayan ODPB hastaları kıyaslandığında spot idrarda podocin ve spot idrarda podocalyxin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmediği görülmüştür.

Podosit kaybı glomeruloskleroz gelişiminde majör bir rol oynar. Yaşın ilerlemesi ile birlikte böbrek hastalıklarının görülme sıklığı ve buna HT'nin eşlik etme olasılığı artar. Bir otopsi çalışmasında bilinen bir böbrek hastalığı olmayan 19 erişkin kişi incelenmiş ve podosit sayısının azalması tam kayıp, podosit dansitesinin azalması ise rölatif kayıp olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ileri yaşın glomeruler hipertrofi, podosit hücre kaybı ve podosit dansite kaybı yaparak hem kesin hem de rölatif podosit kaybına bağımsız bir şekilde katkıda bulunduğu belirtilmiştir (170). Hipertansiyon için ise glomeruler hipertrofiyi şiddetlendirerek rölatif podosit kaybına katkıda bulunduğu ama podosit kaybı ile direk bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir. Yaş ve HT birlikteliğinde ise hem kesin hem de rölatif podosit kaybının daha kötü seyrettiği ifade edilmiştir.

Hipertansiyondaki glomeruler lezyonlar geleneksel olarak mezengial proliferasyon, matrikste kalınlaşma ve glomerulosklerozis ile karakterize olup yıllarca mezengial hücreler üzerinde yoğunlaşmıştır (175). Son zamanlarda, podosit hasarını gösteren sensitif markırların da gelişmesi ile beraber hipertansif hastalarda podosit hasarı da araştırılmaya başlanmıştır. Hipertansif nefropati hastalarında podosit hasarının incelendiği bir çalışmada; hipertansif hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre nefrin, podocin ve sinaptopodin intrarenal mRNA ekspresyon düzeyleri daha düşük, idrar nefrin, podocin ve sinaptopodin mRNA düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur (176). Benzer şekilde glomerul başına düşen podosit hücre sayısı da hasta grupta daha az sayıda saptanmıştır. Podosit dansitesi ve intrarenal podosit ilişkili protein ekspresyon düzeyleri GFR ile pozitif, kan basıncı ve renal fibrozis

düzeyi ile negatif ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Hipertansif glomerulopati oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada ise HT'ye sekonder podosit hasarı elektron mikroskopu aracılığıyla nefrin, desmin ve B7-1 ekspresyonu ile gösterilmiştir (177). Podosit hasarının proteinüri ve HT varlığında nispeten daha erken başladığı ve bir aldosteron antagonisti olan eplerenon ile bu podosit hasarının azaltılabildiği ve proteinüri ve glomeruloskleroz gelişimini önleme noktasında eplerenon tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir. Yine Kretzler ve ark. (178) yaptıkları bir başka deneysel çalışmada da hipertansif ratlarda, podositlerde yapısal değişiklikler meydana geldiği ve glomeruloskleroz gelişiminde mezengial genişlemeden ziyade podositteki bu değişikliklerin tetikleyici rol oynadığı ifade edilmiştir. Wang ve ark. (179) yaptıkları bir diğer çalışmada ise preeklampsili gebeler, kronik HT'si olan gebeler ve sağlıklı olan gebeler ile kıyaslanmış ve podosit hasar belirteçleri analiz edilmiştir. Bu çalışmada preeklampsili gebelerde idrar nefrin düzeyleri kronik HT'si olan gebelere ve sağlıklı olan gebelere göre, idrar podocalyxin düzeyleri ise sadece sağlıklı gebelere göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Preeklampsili gebelerde idrar nefrin ve podocalyxin düzeyleri proteinüri düzeyi korele iken, hem preeklampsili hem de kronik HT'LI gebelerde idrar nefrin ve podocalyxin düzeyleri birbirleri ile korele olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda HT'si olan ve HT'si olmayan ODPB hastalarında idrar podocin ve idrar podocalyxin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmayışı; ODPBH'nda hastalığın erken evrelerinden itibaren tabloya genellikle HT'nin eşlik etmesi ve bu hastalıktaki glomerul ve dolayısıyla podosit hasarının HT dışında kist gelişimi ile alakalı olası birçok başka durumdan da etkilenmesi ile açıklanabilir. Bu bulgular ODPB hastalarında glomerul hasarının sadece HT varlığı ile açıklanamayacağını destekler nitelik taşımaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-342
2. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997;51:2022-36
3. Peters DJ, Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe, *Contrib Nephrol* 1992;97:128-39
4. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 108:1583
5. Camici M. Urinary detection of podocyte injury. *Biomed Pharmacother.* 2007 Jun;61(5):245-9
6. Christian Faul, Katsuhiko Asanuma, Etsuko Yanagida-Asanuma, Kwanghee Kim and Peter Mundel. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *TRENDS in Cell Biology* Vol.17 No.9. 2007
7. Welsh GI, Saleem MA. The podocyte cytoskeleton – key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(1):14–21.
8. Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:299–323
9. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149-68
10. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194-200
11. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Dec;5(6):1349-54
12. Tanner GA, Evan AP: Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction. *Am J Physiol* 36: 1050–1060, 1989
13. Gandhi M, Olson JL, Meyer TW: The contribution of tubule loss to progressive reduction in remnant kidney function. *J Am Soc Nephrol* 8: 616A, 1997
14. Price JDE, Palmer RA: A functional and morphological follow-up study of acute renal failure. *Arch Intern Med* 105: 114– 122, 1960
15. Dalgaard DZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow up of 284 patients and their families. *Acta Med Scand.* 1957;328:12–33
16. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1654-60
17. Ecker T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW: Polycystic kidney disease, in Schrier RW (ed): *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (ed 8), chapter 18, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 502
18. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji diyaliz ve transplantasyon. Registry 2009. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları İstanbul*, 2010
19. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085-1090 / Peters DJ,

- Sandkuijl LA. Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe, *Contrib Nephrol* 1992;97:128-39
20. Wilson PD. Mechanisms of Disease Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64
21. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic Kidney Disease the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995;21:289-98
22. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, Haris PC, Ward CJ, Ong AC. Identification, characterization and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *J Biol Chem* 2002;277:20763-773
23. Cefle K. Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları ve genetik açıdan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. *Türkiye Klinikleri* 2005;1:6-11
24. Tan Y-C, Blumenfeld J and Rennert H. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Genetics, mutations and microRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011;1812:1202-1212
25. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2384-2398
26. Paterson AD, Pei Y. Is there a third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998;54:1759-61
27. Wu G, Somlo S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol genet Metab* 2000;69:1-15
28. Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, germine GG. The molecular basic of focal cyst formation in human autosomal polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996;87:979-87
29. Wu G, D'agati V, Cai Y, Markowitz G, Park JH, reynolds DM, Maeda Y, Le TC, Hou H, Kucherlapati R, Edelman W, Somlo S. Somatic inactivation of PKD2 results in polycystic kidney disease. *Cell* 1998;93:177-88
30. Brenner and Rector. *Cystic and Developmental Diseases of the Kidney, The Kidney, Vol II, 4th ed., W.B. Saunders Company, 1991;1657-70*
31. Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant and Recessive Forms. In: Massry SG, Glassock RJ editors. *Massry and Glassock's Textbook of Nephrology 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2001:913-25*
32. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:310-13
33. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987;31:1145-52
34. Wilson PD. Aberrant epithelial cell growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17:634-7
35. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995;333:18-25
36. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:310-3
37. Grantham JJ, Ye M, Davidow C, et al. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1242-9

38. Mango-Karim R, Uchic ME, Grant M, Shumate WA, Calvet JP, Park CH, Grantham JJ. Renal epithelial fluid secretion and cyst growth: the role of cyclic AMP. *FASEB J* 1989;3:2629-32
39. Hanaoka K, Devuyst O, Schwiebert EM, Wilson PD, Guggino WB. A role for CFTR in human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1996;270:C389-99
40. Murcia NS, Sweeney WE Jr, Avner ED. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999;55:1187-97
41. Wilson PW. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151
42. Ong ACM, Wheatley DN. Polycystic kidney disease-the ciliary connection. *Lancet* 2003; 361: 774-6
43. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343:824-7
44. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, Butler-Simon N, Gabow P. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int* 1987;31:1000-5
45. Levine E, Hartman DS, Meilstrup JW, Van Slyke MA, Edgar KA, Barth JC. Current concepts and controversies in imaging of renal cystic diseases. *Urol Clin North Am* 1997;24:523-43
46. Masoumi A, Reed-Gitomer B, Kelleher C, Schrier RW. Potential pharmacological interventions in polycystic kidney disease. *Drugs*. 2007;67(17):2495-2510
47. Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant and Recessive Forms. In: Massry SG, Glasscock RJ editors. *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology* 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:896-904.
48. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:1631-44
49. Gabow PA, Duley I, Johnson AM, et al. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:140-3
50. Dedi R, Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Eardley I. Lesson of week: Causes hematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ*. 2001;323:386-387
51. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Rudd TG, Sutherland S. Clinical manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease in patients older than 50 years. *Am J Kidney Dis* 1990;15:237-43
52. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Sequra JV. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:513-9
53. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, Gabow P. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:53-7
54. Kazancioglu R, Ecdar T, Altintepe L, Altiparmak MR, Tuglular S, Uyanik A, Cavdar C, Ecdar SA, Tokgoz B, Duman N, Duzova A, Cetinkaya R; Turkish Society of Nephrology Polycystic Kidney Disease Working Group. Demographic and

- clinical characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A multicenter experience. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):270–275
55. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;33:1084-90
  56. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PM, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2427-33
  57. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287(4): F775-88
  58. Harap SB, Davies DL, Macnicol AM, Dominiczak AF, Fraser R, Wright AF, Watson ML, Briqqs JD. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:501-508
  59. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, Alisir S, Turgut F, Mercanoglu F, Ecdet T. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:854
  60. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-1319
  61. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259: F768-F777
  62. Ruiz Ortega M, Egido J. Angiotensin-2 modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52:1497-1510
  63. Schrier RW, McFann K, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63:678-85
  64. Bae KT, Zhu F, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, King BF Jr, Wetzel LH, Kenney PJ, Brummer ME, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:64–69
  65. Alvaro D, Mancino MG, Onori P, Franchitto A, Alpini G, Francis H, Glaser S, Gaudio E. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2006; 12:3537–45
  66. Fabris L, Cadamuro M, Fiorotto R, Roskams T, Spirli C, Melero S, Sonzogni A, Joplin RE, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Effects of angiogenic factor overexpression by human and rodent cholangiocytes in polycystic liver diseases. *Hepatology* 2006; 43:1001–12
  67. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033-7

68. Nichols MT, Gidey E, Matzakos T, Dahl R, Stiegmann G, Shah RJ, Grantham JJ, Fitz JG, Doctor RB. Secretion of cytokines and growth factors into autosomal dominant polycystic kidney disease liver cyst fluid. *Hepatology* 2004; 40:836–46
69. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007; 14; 369:1287-301
70. Everson GT, Scherzinger A, Berger-Leff N, Reichen J, Lezotte D, Manco-Johnson M, Gabow P. Polycystic liver disease: quantitation of parenchymal and cyst volumes from computed tomography images and clinical correlates of hepatic cysts. *Hepatology* 1988; 8: 1627-34
71. Torres V, Rastogi S, King B, Stanson A, Gross J Jr, Nagorney D. Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1186–92
72. Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T. High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:321–26
73. Valero FA, Martinez-Vea A, Bardaji A, Gutierrez C, Garcia C, Richart C, Oliver JA. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1020-6
74. Chapman AB, Johnson AM, Rainguer S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292-7
75. Bardaji A, Vea AM, Gutierrez C, Ridao C, Richart C, Oliver JA. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Kidney Dis* 1998;32:970-5
76. Chapman AB, Johnson AB, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:526-31
77. Pirson Y, Chauveau D, Torres VE. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:269–76
78. Inagawa T. Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980–1989 and 1990–1998. *Stroke* 2001; 32:1499–507
79. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907-12
80. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, Lampainen E, Laakso M, Hartikainen J. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 1208–16
81. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997;84:615-7

82. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:863-8
83. Domínguez Fernández E, Albrecht KH, Heemann U, Kohnle M, Erhard J, Stöblen F, Eigler FW. Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Transpl Int* 1998;11:28-31
84. Fick-Brosnahan GM, Ecker T, Schrier RW. Polycystic kidney disease. In: Schrier RW (ed), *Diseases of the kidney and Urinary Tract* (7th ed), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp 547-588
85. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987; 82: 714-8
86. Chapman AB, Thickman D, Gabow PA. Percutaneous cyst puncture in the treatment of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16:252-5
87. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(1):45–53
88. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4): 693–697
89. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, Hara H, Miyazaki I, Kobayashi K, Nitatori T. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9): 1710–1719
90. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, Gabow PA, Kaehny WD. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 1992;327:916-20
91. Huston J III, Torres ve Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1871-7
92. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33
93. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1178-85
94. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091
95. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleveland Clinic J Med.* 2009;76(2):97–104
96. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003;63(2):678–685

97. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison L. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease: Results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(7):1733–1739
98. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, Chapman AB; HALT-PKD Trial Investigators. The HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24): 2255–2266
99. Gattone 2nd VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nature Med.* 2003;9(10):1323–1326
100. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Diuretic versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001;21(2):98–103
101. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(6):856–862
102. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2194–2201
103. Singh S, Hariharan S. Renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1991;57:40-44
104. Hadimeri H, Norden G, Friman S, Nyberg G. Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1431-6
105. McCune TR, Nylander WA, Van Buren DH, Richie RE, MacDonell RC Jr, Johnson HK, Shull H Jr, Cate CK, Helderman JH. Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on post-transplant colonic complications. *Clin Transplant* 1992;6:91-6
106. Rappoport J. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Pathophysiology and treatment. *QJM.* 2007;100(1):1–9
107. Gile RD, Cowley Jr BD, Gattone 2nd VH, O'Donnell MP, Swan SK, Grantham JJ. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han:SPRD rat. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(3):501–507
108. van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, Souverijn JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(11):2152–2157
109. Zafar I, Tao Y, Falk S, McFann K, Schrier RW, Edelstein CL. Effect of statin and angiotensin-converting enzyme inhibition on structural and hemodynamic alterations in autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(3):F854–F859

110. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):889–896
111. Torres VE, Sweeney Jr WE, Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, Avner ED. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney Int.* 2003;64(5):1573–1579
112. Torres VE, Sweeney WE, Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, Avner ED. EGF receptor tyrosine kinase inhibition is not effective in PCK rats. *Kidney Int* 2004; 66:1766–73
113. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wüthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):598–604
114. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):46–51
115. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovis M, Motterlini N, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Remuzzi G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):1031–1040
116. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, Rentsch KM, Spanaus KS, Senn O, Kristanto P, Scheffel H, Weishaupt D, Wüthrich RP. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(9):820–829
117. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gschaidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(9):830–840
118. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Messa P, Cerutti R, Dugo M, Cancian L, Buongiorno E, De Pascalis A, Gaspari F, Carrara F, Rubis N, Prandini S, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenti P; ALADIN study group. Effect of long acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal polycystic kidney disease (ALADIN): A randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382(9903): 1485–1495
119. Masyuk TV, Radtke BN, Stroope AJ, Banales JM, Gradilone SA, Huang B, Masyuk AI, Hogan MC, Torres VE, Larusso NF. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases. *Hepatology* 2013 Jul;58(1):409-21
120. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 2012;367(25):2407–2418

121. Kazancioglu R, Gursu M. New options in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ren Fail.* 2015 May;37(4):535-41
122. Ioannidou S, Deinhardt K, Miotla J, Bradley J, Cheung E, Samuelsson S, Ng YS, Shima DT: An in vitro assay reveals a role for the diaphragm protein PV-1 in endothelial fenestra morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(45): 16770-16775
123. Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW: Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2885-2893
124. Ballermann BJ: Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 19-25
125. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE: Role of the VEGF-a signaling pathway in the glomerulus: Evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): 32-37
126. Abrahamson DR (1985) Origin of the glomerular basement membrane visualized after in vivo labeling of laminin in newborn rat kidneys. *J Cell Biol* 100:1988–2000
127. Abrahamson DR, Hudson BG, Stroganova L, Borza DB, St John PL. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1471–1479
128. Jaakko Patrakka, Karl Tryggvason. Nephrin a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends Mol Med.* 2007 Sep;13(9):396-403
129. Mirjana Sabljari Matovinovic. Podocyte injury in glomerular diseases. *The journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine.* 2009, 20(1):20-26
130. McBryde, KD, Kershaw, DB, Smoyer WE. Pediatric steroid resistant nephrotic syndrome, *Curr Probl Pediatr*, 2001; 31: 275-307
131. Schwarz K, Simons M, Reiser, Saleem MA, Faul C, Kriz W, Shaw AS, Holzman LB, Mundel P. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin, *J Clin Invest.* 2001 Dec;108(11):1621-9.
132. Boute N, Gribouval O, Roselli S. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*, 2000; 24: 349-354
133. Brodehl J, Krohn HP, Ehrich JH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoid nephrosis): cooperative studies of the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie (APN), *Klin Padiatr*, 1982; 194: 162-165
134. Roselli S, Heidet L, Sich M, Henger A, Kretzler M, Gubler MC, Antignac C. Early glomerular filtration defect and severe renal disease in podocin-deficient mice. *Mol Cell Biol.* 2004;24: 550-560
135. Su J, Li SJ, Chen ZH, Zeng CH, Zhou H, Li LS, Liu ZH. Evaluation of podocyte lesion in patients with diabetic nephropathy: Wilms' tumor-1 protein used as a podocyte marker. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87:167–175
136. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthofer H. Nephrinuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52:2969–2974

137. Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1063-75
138. Kalani A, Mohan A, Godbole MM, Bhatia E, Gupta A, Sharma RK, Tiwari S. Wilm's tumor-1 protein levels in urinary exosomes from diabetic patients with or without proteinuria. *PLoS One*. 2013;8(3):e60177.
139. Bollain-Y-Goytia JJ, González-Castaneda M, Torres-Del-Muro F, Daza-Benitez L, Zapata-Benavides P, Rodríguez-Padilla C, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Increased excretion of urinary podocytes in lupus nephritis. *Indian J Nephrol* 2011;21(3):166–71
140. Ahmed T, Abou Ghanima AT, Almaghraby MF, Elsaadany HM, Hosny MA, Kumar RK. Urinary podocalyxin and nephrin levels as biomarkers in lupus nephritis patients: Relation to renal involvement and disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*. Article in press
141. Sabino AR, Teixeira Vde P, Nishida SK, Sass N, Mansur JB, Kirsztajn GM. Detection of podocyturia in patients with lupus nephritis. *J Bras Nefrol* 2013;35(4):252–8
142. Kerjaschki D, Sharkey DJ, Farquhar MG. Identification and characterization of podocalyxin—the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol*. 1984;98:1591-1596
143. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:231-238
144. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST, Rosenthal DW, Watson WJ, Brost BC, Rose CH, Gavrilova L, Craigo P, Bailey KR, Achenbach J, Schiffer M, Grande JP. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(320):e321-e327
145. Hara M, Yanagihara T, Kihara I, Higashi K, Fujimoto K, Kajita T. Apical cell membranes are shed into urine from injured podocytes: a novel phenomenon of podocyte injury. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:408-416
146. Zheng M, Lv L, Ni J, Li HF, Li Q, Ma KL, Liu BC. Urinary podocyte-associated mRNA profile in various stages of diabetic nephropathy. *PloS One*. 2011;6:e20431
147. Koop K, Eikmans M, Baelde H, Kawachi H, De Heer E, Paul LC, Bruijn JA. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2063-2071
148. Achenbach J, Mengel M, Tossidou I, Peters I, Park JK, Haubitz M, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M. Parietal epithelia cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3138-3145
149. Kanno K, Kawachi H, Uchida Y, Hara M, Shimizu F, Uchiyama M. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2003;95:c91-c99
150. Hara M, Yamagata K, Tomino Y, Saito A, Hirayama Y, Ogasawara S, Kurosawa H, Sekine S, Yan K. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia*. 2012; 55:2913–2919

151. Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, Yang Y, Wang F, Chowdhury M, Graham D, Hawkins J, Nishizono R, Tanzer M, Wiggins J, Escobar GA, Rovin B, Song P, Gipson D, Kershaw D, Wiggins RC. Urine podocyte mRNAs, proteinuria, and progression in human glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:2081–2095
152. Nielsen JS, McNagny KM. The role of podocalyxin in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1669–1676
153. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G, on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 63):S54-57
154. Contreras G, Mercado A, Pardo V, Vaamonde CA. Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1354
155. Sar F, Taylan I, Kutlu C, Caymaz MS, Tatli E, Kazancioglu R. Amyloidosis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease and tuberculosis: a case report. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(2):655-9.
156. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis.* 1983 May;2(6):630-9
157. Gabow PA, Iklé DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med.* 1984 Aug;101(2):238-47
158. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. *Am J Kidney Dis.* 1985 Feb;5(2):104-11
159. Rall JE, Odel HM. Congenital polycystic disease of the kidney; review of the literature and data on 207 cases. *Am J Med Sci.* 1949 Oct;218(4):399-407
160. Pagtalunan ME, Olson JL, Tilney NL, Meyer TW. Late consequences of acute ischemic injury to a solitary kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:366–73
161. Martinez-Vea A, Gutierrez C, Bardají A, Pastor R, García C, Peralta C, Richart C, Oliver JA. Microalbuminuria in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol.* 1998 Sep;32(5):356-9
162. Re RN. Obesity-related hypertension. *Ochsner J.* 2009 Fall;9(3):133-6
163. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Feb;29(2):247-54
164. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 907–912
165. Sharp C, Johnson A, Gabow P: Factors relating to urinary protein excretion in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 9:1908- 1914, 1998
166. Torres VE. Hypertension, proteinuria and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: where do we go from here? *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):547-50

167. Hara M, Yamamoto T, Yanagihara T, Takada T, Itoh M, Adachi Y, Yoshizumi A, Kawasaki K, Kihara I. Urinary excretion of podocalyxin indicates glomerular epithelial cell injuries in glomerulonephritis. *Nephron*. 1995;69: 397–403
168. Hara M, Yanagihara T, Itoh M, Matsuno M, Kihara I. Immunohistochemical and urinary markers of podocyte injury. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:43–8
169. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Sep;15(9):1379-83
170. Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Taylor GE, Li J, Hughson MD, Kerr PG, Hoy WE, Ao Faa, Bertram JF. Human podocyte depletion in association with older age and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jan 20:ajprenal.00497.2015, [Epub ahead of print]
171. Lioudaki E, Stylianiou KG, Petrakis I, Kokologiannakis G, Passam A, Mikhailidis DP, Daphnis EK, Ganotakis ES. Increased Urinary Excretion of Podocyte Markers in Normoalbuminuric Patients with Diabetes. *Nephron* 2015;131(1):34-42
172. Nakamura T, Kawagoe Y, Koide H. Effect of cigarette smoking on urinary podocyte excretion in early diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1324-5
173. Wang G, Lai FM, Lai KB, Chow KM, Kwan BC, Li PK, Szeto CC. Urinary messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in patients with diabetic nephropathy treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):317-22
174. Wang G, Lai FM, Lai KB, Chow KM, Li KT, Szeto CC. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in the urinary sediment of patients with diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(4):c169-79
175. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*. 1988;33:917–924
176. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Li PK, Szeto CC. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens*. 2009;22(3):300-6
177. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6):1084-93
178. Kretzler M, Koeppen-Hagemann I, Kriz W. Podocyte damage is a critical step in the development of glomerulosclerosis in the uninephrectomised - desoxycorticosterone hypertensive rat. *Virchows Arch*. 1994;425:181–193
179. Wang Y, Zhao S, Loyd S, Groome LJ. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and  $\beta$ ig-h3 in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 May 1;302(9):F1084-9